

Analyse kortikaler Reizantwortsignale nach selektiver Zapfenstimulation zur objektiven Erkennung von Sehfunktionsstörungen

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades
Doktoringenieur (Dr.-Ing.)

vorgelegt der Fakultät für Informatik und Automatisierung
der Technischen Universität Ilmenau

von

Dipl.-Ing. Patrick Beßler

geboren am 13. November 1978

Gutachter:

1. Prof. Dr.-Ing. habil. Jens Haueisen
2. Prof. Dr. med. Ulrich Kellner
3. Doz. Dr.-Ing. habil. Dietrich Schweitzer

vorgelegt am: 06.01.2011

Tag der Disputation: 21.07.2011

urn:nbn:de:gbv:ilm1-2011000234

***So eine Arbeit wird nie fertig.
Man muss sie für fertig erklären,
wenn man nach Zeit und Umständen das Mögliche getan hat.***

Johann Wolfgang von Goethe, „Italienreise“ (1787)

Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der objektiven Diagnostik des visuellen Systems, insbesondere der Analyse der Funktion einzelner Farbkanäle, anhand kortikaler Reizantwortsignale. Dabei wird das Potenzial des erarbeiteten Verfahrens speziell zur Erkennung von Glaukomerkrankungen untersucht.

Zur farbkanalselektiven Reizung wurden modellbasierte, adaptierbare Stimulationssequenzen auf Grundlage der Silent Substitution Technique entwickelt. Zur Vorverarbeitung der Reizantwortsignale, Unterdrückung von Störkomponenten bzw. Verbesserung des Signal-Rausch-Abstandes wurden verschiedene Verfahren untersucht und adaptiert. Damit konnten die visuell evozierten Potenziale analysiert werden.

Die Arbeit beschäftigt sich weiterhin mit der umfangreichen Parametrisierung der Signale sowie einer Bewertung des Merkmalssatzes bezüglich der unterschiedlichen Fragestellungen für die objektive Beschreibung und Analyse der Eigenschaften der farbkanal-spezifischen Reizantwortsignale. Mittels verschiedener Klassifikationsverfahren und Evaluierungsstrategien wurden, zur Prüfung der diagnostischen Aussagekraft der Reizantwortsignale, Klassifikationen der einzelnen Farbkanäle sowie von Glaukompatienten im Vergleich zu gesunden Probanden, an einer relativ großen Anzahl von ca. 500 Untersuchungsdatensätzen, vorgenommen. Zudem erfolgte eine Beurteilung der Klassifikationsqualität der verwendeten Klassifikationsmethoden für die verschiedenen Anwendungen.

Ein Funktionsnachweis der Methode zur selektiven Zapfenstimulation konnte anhand eines Adaptions- und Zapfenbleichungsexperiments erbracht werden. Die gewonnenen farbkanal-selektiven Antwortsignale wurden mittels signifikanter Merkmale umfassend parametrisiert. Mit verschiedenen Klassifikationsmethoden wurden sehr gute Ergebnisse bei der Erkennung der spezifischen Reizantwortsignale von Glaukompatienten mit schwerem Glaukomschaden sowie bei der Differenzierung einzelner Farbkanäle erzielt. Für Glaukompatienten im frühen Stadium ergaben sich ebenfalls gute Klassifikationsergebnisse. Keine der verwendeten Klassifikationsmethoden zeigten dabei entscheidende Vorteile bezüglich der Klassifikationsqualität.

Durch die Messung der visuell evozierten Potenziale im Bereich des visuellen Kortex konnte im Rahmen der Arbeit eine objektive Untersuchung des gesamten visuellen Systems (Retina bis Kortex) durchgeführt werden. Somit war es möglich eine Untersuchung der einzelnen Farbkanäle des visuellen Systems sowie eine objektive frühzeitige Diagnostik von Glaukomerkrankungen durchzuführen. Damit sind auch Untersuchungen des Farbsinns bzw. von Farbfehlsichtigkeiten denkbar. Das vorgestellte Verfahren könnte somit neue diagnostische Möglichkeiten eröffnen.

Abstract

The objective of this thesis was an objective diagnosis of the visual system. Therefore the separate color channels were analyzed by the use of cortical response signals. The potential of the developed method, especially for the detection of glaucoma, was investigated.

Based on the silent substitution technique, model based adaptive stimulation sequences were developed, in order to achieve selective color channel excitation. Pre-processing of the response signals, suppression of distortions and improvement of the signal to noise ratio were introduced, adapted and analyzed. Therewith the analysis of the visually evoked potentials was possible.

For an objective description and analysis of color channel selective response signals an extensive parameterization of the response signals and validation of the feature set was done. By the use of different classification methods and evaluation strategies, the classification of the separate color channels as well as the classification on a large number glaucoma patients and healthy volunteers was performed, in order to verify the diagnostic significance of the response signals. Furthermore an evaluation of classification quality of the utilized classification methods was performed.

Cone isolation could be demonstrated by an adaption and bleaching experiment. The color channel selective response signals were extensively parameterized by means of significant features. Through the use of the different classification methods very good results were achieved in the detection of specific response signals of severe glaucoma patients and in the differentiation of the several color channels. Moreover good classification results were obtained for moderate glaucoma patients. None of the used classification methods demonstrated significant advantages in classification quality.

An objective examination of the entire visual system from the retina to the visual cortex was carried out by the measurement and analysis of the visually evoked potentials. It was shown, that an objective examination of the several visual pathways as well as an early objective diagnosis of glaucoma was possible. Hence, objective examinations of color vision respectively color vision deficiencies are conceivable. The presented methods can lead to new diagnostic possibilities.

Danksagung

Ohne vielseitige Unterstützung wäre die Erstellung dieser Arbeit nicht möglich gewesen. Darum möchte ich allen danken, die zu dieser Dissertation beigetragen und mich unterstützt haben.

Ein großer Dank gilt dem Leiter des Instituts für Biomedizinische Technik und Informatik der Technischen Universität Ilmenau, Herrn Prof. Dr.-Ing. habil. Jens Haueisen für die fachliche Betreuung, seine Unterstützung, den nötigen Freiraum sowie seine Anregungen und die stete Diskussionsbereitschaft, trotz vollem Terminplan.

Bei Herrn Prof. Dr. med. Ulrich Kellner möchte ich mich für die gute Zusammenarbeit und seine Diskussionsbereitschaft bedanken. Weiterhin gilt ihm und dem Team des AugenZentrum Siegburg, insbesondere Frau Silke Weinitz, großer Dank für die Hilfe bei der Gewinnung der Messdaten.

Herrn Doz. Dr.-Ing. habil. Dietrich Schweitzer danke ich für die Bereitschaft zur Übernahme eines Gutachtens und für die kritischen Fragen bei Vorträgen und Diskussionen, durch welche sich stets neue Aspekte zeigten.

Nicht zu vergessen sind Herr Prof. Dr.-Ing. habil. Peter Husar und der ehemalige Institutsleiter, Herr Prof. Dr.-Ing. habil. Günter Henning, die mich mit dem Gebiet der objektiven Sehsinndiagnostik in Berührung brachten, mein Interesse weckten und so einen Grundstein für diese Arbeit gelegt haben.

All meinen Kollegen bzw. Projekt-Mitstreitern, besonders Dr. Claudia Brückner, Dr. Uwe Graichen, Dr. Maciej Gratkowski, Dr. Kutaiba Saleh, Alexander Dietzel, Patrique Fiedler, Matthias Klemm, Jens Liebermann, Dietmar Link, Bernd-Ulrich Seifert und Stefan Schramm danke ich herzlich für die gute Zusammenarbeit, die Diskussionsbereitschaft, die Denkanstöße sowie die angenehme Atmosphäre. Gemeinsam haben wir es geschafft, so manche Deadline noch einzuhalten und diverse Probleme zu lösen. Auch die unterhaltsamen und musikalischen Abende sowie die sportlichen Ausflüge, die manchmal auch zur Herausforderung wurden, bleiben unvergessen. Dank geht auch an Sylvi Herzog, die eine Vielzahl an Messungen durchgeführt und oftmals den Arbeitsalltag aufgelockert hat.

Ebenso danke ich allen Studenten, die durch ihre Arbeiten zu dieser Dissertation beigetragen haben, insbesondere Alexander Gussew, Jan Rieger, Jens Möller und Mario Witter.

Besonders möchte ich mich bei Sascha Klee, der von Beginn an Büro, Labor und Projekt mit mir geteilt hat, für diese gemeinsame Zeit bedanken. Mit ihm konnte man jederzeit Diskussionen führen und Ideen austauschen. Meist hatte er einen Rat bereit oder konnte neue Denkanstöße liefern. Auch manche privat Unterhaltung oder Diskussionen über diverse Themen haben den Kopf frei gemacht, neue Sichtweisen eröffnet und zu einer sehr guten Atmosphäre geführt.

Ein weiterer Dank geht an die fleißigen Korrekturleser, insbesondere Dr. Sebastian Wieskotten und Sascha Klee.

Nicht zuletzt möchte ich meinen Eltern Elvira und Rolf sowie meinem Bruder Sebastian danken. Sie haben mich stets ermutigt, mir immer einen starken Rückhalt gegeben und mit Rat und Tat zur Seite gestanden. Auch bei meiner Freundin Anne möchte ich mich bedanken. Sie musste so manche schwerwiegende Diskussion über sich ergehen lassen, war oft Ratgeberin oder moralische Stütze und hat mir Geduld und Verständnis entgegen gebracht. Nicht zu vergessen sind alle Freunde und Bekannte, die mich ermutigt und unterstützt haben.

Ilmenau im Januar 2011

Patrick Beßler

Inhalt

Zusammenfassung.....	I
Abstract	III
Danksagung	V
Inhalt	VII
Abkürzungs- und Formelzeichenverzeichnis.....	XI
Abbildungsverzeichnis.....	XV
Tabellenverzeichnis	XXI
1 Einleitung.....	1
2 Grundlagen.....	5
2.1 Anatomische und physiologische Grundlagen	5
2.2 Glaukomerkrankung.....	7
2.2.1 Klassifikation des Glaukoms	7
2.2.2 Diagnostische Verfahren	9
2.2.3 Therapeutische Verfahren	11
2.3 Evozierte Potenziale	11
2.3.1 Elektroenzephalografie	11
2.3.2 Visuell evozierte Potenziale	12
2.3.3 Visuelle Stimulationen.....	13
2.4 Grundlagen der Biosignalverarbeitung	14
2.4.1 Reizsynchrone Mittelung	14
2.4.2 Template-Matching.....	15
2.4.3 Filterung	15
2.4.4 Wavelettransformation.....	16
2.4.5 Hauptkomponentenanalyse.....	17
2.4.6 Matching Pursuit Algorithmus	17
2.5 Verfahren zur Klassifizierung.....	18

2.5.1	Naiver Bayes Klassifikator.....	18
2.5.2	Lineare Diskriminanzanalyse	18
2.5.3	Binäre logistische Regression	19
2.5.4	K-Nearest Neighbor Klassifikation	20
2.5.5	Support Vector Machine	20
3	Zielstellung.....	23
4	Methodische Umsetzung.....	25
4.1	Studiendesign	25
4.2	Stimulationsmethodik und -technik	27
4.3	EEG-Aufnahme.....	32
4.4	Vorverarbeitung	32
4.5	Parametrisierung	37
4.6	Klassifikation	45
4.6.1	Parameterbewertung und Parameterauswahl.....	45
4.6.2	Klassifikationsmethoden	47
4.6.3	Evaluation	48
5	Ergebnisse.....	53
5.1	Überblick Ergebnisse	53
5.2	Ergebnisse Vorverarbeitung	53
5.3	Untersuchung von Einflussfaktoren	59
5.4	Aussagekraft der entwickelten Parameter	62
5.5	Ergebnisse der Klassifikation	68
5.5.1	Evaluation der Klassifikationsmethoden	68
5.5.2	Klassifikation der Farbkanäle.....	70
5.5.3	Klassifikation zur Diagnose von Glaukomerkrankungen	74
6	Diskussion	91
6.1	Überblick.....	91

	Inhalt
6.2	Studiengruppe 91
6.3	Untersuchungsmethode..... 93
6.4	Vorverarbeitungsalgorithmen 94
6.5	Untersuchte Einflussfaktoren..... 96
6.6	Entwickelte Parameter 98
6.7	Klassifikationsmethoden 102
6.8	Untersuchte Farbkanäle 106
6.9	Untersuchte Stadien..... 110
7	Zusammenfassung und Ausblick 115
	Literatur..... 119
	Ehrenwörtliche Erklärung
	Thesen zur Dissertation

Abkürzungs- und Formelzeichenverzeichnis

a	Schwellwert zur Erkennung von Muskelartefakten
ANC	adaptives Filter (engl. Adaptive Noise Cancelation)
AnS	Anstiegssumme
AS	Amplitudensumme
aP	altersangepasste Probanden
AUC	Fläche unter der ROC-Kurve (engl. Area Under Curve)
B	Referenzbasiskomponenten
B ₉₅	Basiskomponenten die 95 % der Gesamtvarianz des Signals erklären
BK	Blau-Kanal
BS	Bjerrum Skotom
C _H	Koeffizienten des Referenzdatensatz
C _I	Koeffizienten der untersuchten Probanden
Cov	Kovarianz
CRT	Röhrenmonitor (engl. Cathode Ray Tube)
D	Distanz zwischen Merkmalen
d _w	Detailllevel der Wavelettransformation
E	Menge des absorbierten Lichts auf der Retina für alle drei Zapfentypen
EEG	Elektroenzephalogramm
E _{gesamt}	Energie im Frequenzbereich (1-13 Hz)
ERG	Elektroretinogramm
E _α	Energie im Alpha-Band (8-13 Hz)
f _a	Abtastrate
FDT	Methode der Perimetrie zur Glaukomdiagnostik (engl. Frequency Doubling Technology)
FFT	schnelle Fourier Transformation (engl. Fast Fourier Transform)
f _{GO}	obere Grenzfrequenz
f _{GU}	untere Grenzfrequenz
FIR	Filter mit begrenzter Impulsantwort (engl. Finite Impulse Response)
Fz	Frontal-Zero (Mittellinie)
g	Wichtungsfaktor
GA	Grand Average (Mittelung der VEP aller Personen einer interessierenden Teilpopulation)

GK	Glaukompatienten im Frühstadium
g_N	Wichtungsfaktor für Nachbarschaft von Merkmalen
g_r	Wichtungsfaktor für Korrelation von Merkmalen
h	Faltungstemplate
H	Referenzdatensatz (gesunde Probanden)
H_R	Rekonstruktion des Referenzsignals
HA	Hauptantwort
HFP	Heterochromatic Flicker Photometry
I	Gruppe der Probanden
I_R	Rekonstruierte Signale der untersuchten Probanden
IIR	Filter mit unbegrenzter Impulsantwort (engl. Infinite Impulse Response)
ISCEV	International Society for Clinical Electrophysiology of Vision
ISI	Interstimulusintervall
K	Datenpunkte im Segment
KE	konzentrischen Einengung
KNN	Nächste Nachbarn Klassifikation (engl. K-Nearest Neighbor)
LCD	Flüssigkristall-Monitor (engl. Liquid Crystal Display)
LDA	Lineare Diskriminanzanalyse
LGN	Lateral geniculate nucleus
L-Zapfen	Rotzapfen (engl. Long wavelength sensitive cones)
M	Anzahl der detektierten Peaks (Muskelartefakte)
m_3	Schiefe
m_4	Kurtosis
MANOVA	Multivariate Varianzanalyse (engl. Multivariate Analysis Of Variance)
MDS	multidimensionale Skalierung
mfERG	Multifokales Elektroretinogramm
MI	Mutual Information
MP	Matching Pursuit
MSE	Mittlere quadratische Abweichung (engl. Mean Squared Error)
M-Zapfen	Grünzapfen (engl. Medium wavelength sensitive cones)
N	Segmentanzahl
N1	Latenz der ersten Negativwelle
NBK	Naive Bayes Klassifikator

OCT	Optische Kohärenztomografie (engl. Optical Coherence Tomography)
OD	rechtes Auge (lat. oculus dexter)
OS	linkes Auge (lat. oculus sinister)
Oz	Okzipital-Zero (Mittellinie)
p	Teststatistik des t-Test
P	Wahrscheinlichkeitsverteilung
P(f)	Leistungsspektrum
P1	Latenz der ersten Positivwelle
p2p	Spitze-Spitze-Amplituden
PCA	Hauptkomponentenanalyse (engl. Principal Component Analysis)
p _{EMG}	erkannte Muskelartefakte in einem Segment
pERG	Muster – Elektroretinogramm (engl. pattern - electroretinogram)
p _g	Gewichtetet Teststatistik des t-Test
r	Korrelationskoeffizient
RAE	Relative-Alpha-Energie
REA _{Grenz_abs}	Absoluter Schwellwert der Relativen-Alpha-Energie des Alpha Detektors
REA _{Schwelle}	Schwellwert der Relativen-Alpha-Energie des Alpha Detektors
r _{krit}	kritischer Korrelationskoeffizient
RE	Reconstruction Error
RGB	Rot-Grün-Blau
RGK	Rot-Grün-Kanal
ROC	Receiver Operating Characteristic
RTA	Gerät zur topographischen Darstellung der Schichtdicke der Retina (engl. Retinal Thickness Analyzer)
s(t)	Nutzsignal
sGK	Patienten mit schwerem Glaukomschaden
SNR	Signal-Rausch-Abstand (engl. signal to noise ratio)
SSE	Summe der quadratischen Fehler (engl. Sum of Squared Error)
SST	Silent Substitution Technique
Stress	Normiertes Varianzmaß zur Beurteilung der MDS (engl. Standardized residual sum of squares)
SVM	Support Vector Machine
S-Zapfen	Blauzapfen (engl. Short wavelength sensitive cones)
TF	Transformationsmatrix

Var	Varianz
VEP	Visuell evoziertes Potenzial
z	Regressionsgleichung
ZK	Zapfenkontrast
Δ	absolute Differenz
α	Irrtumswahrscheinlichkeit
β	Regressionskoeffizient
ε	freier Bereichs um die Klassengrenze eines Klassifikators
μ	Mittelwert
ρ	Durchschnitt der Beträge des Kreuzkorrelationskoeffizienten zwischen dem untersuchten Merkmal und allen vorher gewählten Merkmalen.
σ	Standardabweichung
σ_{Diff}	Standardabweichung der Differenz zwischen zu analysierendem Signal und Referenzsignal

Abbildungsverzeichnis

Bild 2.1: Aufbau des menschlichen Auges [Verändert nach S. Schramm TU Ilmenau, BMTI, 2010].	5
Bild 2.2: Aufbau der Retina.	6
Bild 2.3: Rezeptordichte von Zapfen und Stäbchen in Abhängigkeit von der Exzentrizität der Retina nach (Curcio et al. 1990).	7
Bild 2.4: Relative spektrale Empfindlichkeiten der einzelnen Photorezeptortypen entsprechend der Wellenlänge nach (Dartnall et al. 1983; Stockman and Sharpe 2000).....	7
Bild 2.5: Klassifikation der Glaukomformen.....	8
Bild 2.6: Diagnostische Verfahren zur Erkennung von Glaukomerkrankungen.....	9
Bild 2.7: Beispiel eines Muster-Umkehr visuell evozierten Potenzials (A) und eines visuell evozierten Potenzials nach Blitz-Reizung (B) mit charakteristischen Punkten nach ISCEV Standard für klinische visuell evozierte Potenziale. Entnommen aus (Odom et al. 2009), Bild 2 und Bild 4 mit freundlicher Erlaubnis von Springer Science+Business Media (License Number: 2522570221823).....	12
Bild 2.8: Prinzip der Hauptkomponentenanalyse: Transformation des Koordinatensystems entsprechend der Varianz der Daten.	17
Bild 2.9: Iterative Zerlegung eines Signals mittels des Matching Pursuit Algorithmus durch einzelne Atome (links). Die Approximation aus den einzelnen Atomen (mittig) sowie das Residuum (rechts) sind für jeden Zerlegungsschritt dargestellt.	18
Bild 2.10: Prinzip der linearen Diskriminanzanalyse. Auf Basis der Wahrscheinlichkeitsverteilung der Daten wird die Diskriminanzfunktion gebildet.	19
Bild 2.11: Prinzip der K-Nearest Neighbor Klassifikation. Bestimmung der Klassenzugehörigkeit aufgrund der Klassenzugehörigkeit der Mehrzahl der Nachbarn in einer bestimmten Umgebung.....	20
Bild 2.12: Support Vector Machine zur Trennung von zwei Klassen. Ziel ist den freien Bereich um die Klassengrenzen (ϵ) zu maximieren. Lineare Trennung im niederdimensionalen Fall (A) und Trennung mittels nichtlinearer Hyperebene nach Transformation (B).	21
Bild 4.1: Zusammenfassung der untersuchten gesunden Probanden und Glaukompokumenten. Dargestellt sind die Anzahl und die Zusammensetzung (Anzahl, Alter und Geschlecht) der Personen in den Untergruppen.....	25
Bild 4.2: Prinzip der SST-Stimulation am theoretischen Zwei-Zapfen-Auge. Bei einem Wechsel zwischen den Zuständen λ_1 und λ_2 erfahren die S-Zapfen einen maximalen Aktivierungshub (rote Kreise), während die Aktivierung der M-Zapfen konstant ist (schwarze Kreise).	27

Bild 4.3: Aufbau des goniometrischen Messplatzes zur Bestimmung der Winkelabhängigkeit der Leuchtdichte eines Stimulators.	29
Bild 4.4: Leuchtdichte des Stimulators in Abhängigkeit vom horizontalen (A) und vertikalen (B) Betrachtungswinkel für die 3 Primärvalenzen (Grün, Rot, Blau) sowie Weiß.....	30
Bild 4.5: Beispielhaft die ON und OFF Phase der Stimulation sowie Stimulusgröße und Gesichtswinkel (A). Zeitlicher Verlauf der Stimulation entsprechend der ON und OFF Phase sowie Interstimulusintervall (ISI) (B).....	31
Bild 4.6: Messplatz zur Untersuchung mittels SST-Stimulation.	32
Bild 4.7: Prinzip der Erkennung und Einstufung Alpha-behafteter Signalsegmente mittels relativer Alpha-Energie (REA) mit Schwellwertanpassung.	35
Bild 4.8: Analysierte Parameter N1 Latenz, P1 Latenz, Anstieg, Spitze-Spitze-Amplitude und Fläche im Zeitbereich. Weiterhin ist der separat parametrisierte Bereich der Hauptantwort bis 400 ms dargestellt.....	37
Bild 4.9: Darstellung der statistisch signifikanten Abtastpunkte (, rot) zwischen zwei Signalen. Die signifikanten Unterschiede am Beispiel der Grand Average (GA) der Blau-Kanal (BK) -Messungen aller altersangepasste Probanden (aP) (blau) und Patienten mit schwerem Glaukomschaden (sGK) (schwarz).	39
Bild 4.10: Parameter auf Basis des Polynomfits 1. Ordnung. Die Amplituden der VEP sind absteigend sortiert. Dieses Signal wurde mittels Polynom approximiert (fitted curve). Die Parameter Anstieg und SSE wurden auf Basis des Polynoms bestimmt.	41
Bild 4.11: Histogramm über die Anzahl der notwendigen Atome zur Beschreibung von 80 % der Gesamtenergie der VEP Messungen sowie die kumulierte Anzahl der Messungen, die mit der entsprechenden Atomanzahl zerlegt wurde.....	42
Bild 4.12: Darstellung der Wavelettransformation des Grand Average-Kontrastsignals (Differenzsignal: aP-sGK) des Blau-Kanals (A) bzw. Rot-Grün-Kanals (B).	43
Bild 4.13: Prinzip der Bestimmung der Parameter mittels Waveletzerlegung auf Basis der Analyse der Grand Averages (GA).	43
Bild 4.14: Prinzip der Bestimmung der Parameter mittels Waveletzerlegung auf Basis der Analyse der Kreuztabellen bzw. Differenzmatrizen. Damit waren die statistische Auswertung aller Messungen und damit die Einbeziehung der Aussagekraft aller Messungen möglich.....	44
Bild 4.15: Prozess der Bewertung und Auswahl der Parameter zur Generierung des optimalen Merkmalssatz	46

Bild 4.16: Beispiel einer Receiver Operating Characteristic (ROC): eine Verschiebung der Kurve in Richtung der linken oberen Ecke würde ein besseres Klassifikationsergebnis bedeuten. Dementsprechend gibt das quantitative Maß Fläche unter der ROC-Kurve (AUC) Auskunft über die Qualität des Klassifikators.	51
Bild 5.1: Die entwickelten und verwendeten Verfahren sind als methodischer Ablauf dargestellt.	53
Bild 5.2: Rohsignal einer EEG Aufnahme (A). Das gefilterte und referenzierte Signal zeigt deutlich weniger Artefakte (B).	54
Bild 5.3: Beispiel eines Segments mit Kontamination durch Muskelartefakte (A) und die Amplituden nach Faltung mit einem Template sowie der entsprechende Schwellwert (B).	54
Bild 5.4: Beispiel eines Segments mit Kontamination durch Augenbewegung (A) und die spektrale Leistung sowie der untersuchte Bereich des Schwellwerts (B).	55
Bild 5.5: Beispiel eines Segments welches mit Alpha-Aktivität kontaminiert ist (A). Die spektrale Leistung anhand des kontaminierten Segments (B). Die Alpha-Aktivität wird durch den Vergleich der spektralen Leistung im Alpha-Bereich (E_{α} , 8 - 13 Hz) und im Gesamtenergie-Bereich (E_{Gesamt} , 1 - 13 Hz) bestimmt.	55
Bild 5.6: Gemittelttes Antwortsignal mit technischer Störung (A), Leistungsspektrum des artefaktbehafteten Signals mit deutlicher Spektrallinie bei 17 Hz (B), Antwortsignal nach Entfernung des Artefakts mittels MP-Verfahren (C) sowie dessen Spektrum (D).	56
Bild 5.7: Mittelung aller Segmente einer artefaktbehafteten Messungen (A). Mittelung der Segmente nach Anwendung der Artefaktdetektoren (B).	56
Bild 5.8: Darstellung eines visuell evozierten Potenzials und damit verbundene Veränderung des Signal-Rausch-Abstands bei Erhöhung der Anzahl an Mittelungen um jeweils 25 Segmente. Die Latenz und Amplitude der gemittelten Hauptantwort ist für das jeweilige Mittelungsfenster dargestellt. ...	57
Bild 5.9: Mittelung eine Reizantwortsignals über 25 Segmente bei Verschiebung dieses Fensters über den Zeitverlauf einer Messung bis 200 Segmente. Die Latenz und Amplitude der gemittelten Hauptantwort ist für das jeweilige Mittelungsfenster dargestellt.	58
Bild 5.10: Mittelung aller Segmente eines Messsignals (A). Selektive Mittelung der besten 100 Segmente nach Ausschluss der durch Artefaktdetektoren erkannten Störungen (B).	58
Bild 5.11: Antwortsignale in der Regenerationszeit während S-Zapfenstimulation (A) und L/M-Zapfenstimulation (B) nach 10 min S-Zapfenbleichung. Die Zeitangaben neben den Kurven entsprechen dem Zeitfenster der gemittelten Segmente nach der Reizung. Aufgrund des zufälligen Interstimulusintervalls sind die Endpunkte nicht äquidistant.	59

Bild 5.12: Intraokularvergleich am Beispiel des Parameters p2p. Blau-Kanal (BK) und Rot-Grün-Kanal (RGK) zeigten mit Korrelationskoeffizienten von $r = 0,79$ bzw. $r = 0,92$ eine hohe Übereinstimmung zwischen rechtem (OD) und linkem Auge (OS).	60
Bild 5.13: Histogramm der Altersverteilung der untersuchten Population (A). Beispielhafte Darstellung der Altersabhängigkeit des Parameter N1-Latenz (B).	61
Bild 5.14: Wiederholungsmessung eines Probanden bei Stimulation des Blau-Kanals (A) und des Rot-Grün-Kanals (B) mit einem Abstand von ca. einem Jahr.	61
Bild 5.15: Multidimensionale Skalierung der Zufallsmatrix bestehend aus zwei Klassen (500 x 100)..	69
Bild 5.16: Receiver Operating Characteristic der Klassifikation von Zufallsdaten mittels linearer Diskriminanzanalyse (A). Statistische Verteilung der Klassifikationsfehler nach Bootstrapping (B).....	69
Bild 5.17: Vergleich des Grand Average (GA) (-) und Standardabweichung (σ) (--) des Blau-Kanals (BK) und Rot-Grün-Kanal (RGK) der Probanden.....	70
Bild 5.18: Multidimensionale Skalierung aller Merkmale des Blau-Kanals (BK) und Rot-Grün-Kanal (RGK) (A), der Verlauf der Klassifikationsfehlerrate über die Merkmalsanzahl (B) sowie die multidimensionale Skalierung nach der Optimierung der Merkmalsanzahl (C).	71
Bild 5.19: Receiver Operating Characteristic der linearen Diskriminanzanalyse mit einer Kombination aller Parameter (A) sowie die statistische Verteilung der Klassifikationsfehler auf Basis des Bootstrappings (B).....	71
Bild 5.20: Darstellung der korrekten Klassifikationsrate der angewendeten Klassifikationsmethoden auf Basis der verschiedenen Merkmalsgruppen bei der Klassifikation der Farbkanäle.....	74
Bild 5.21: Änderung des Blau-Kanal-Antwortsignals (A) und des Rot-Grün-Kanal-Antwortsignals (B) in Abhängigkeit vom Glaukomstatus. Es sind das Grand Average (GA) (-) sowie die Standardabweichung (σ) (--) der altersangepassten Probanden (aP, oben), der Patienten mit Glaukom im Frühstadium (GK, mittig) und mit schwerem Glaukomschaden (sGK, unten) gezeigt.....	75
Bild 5.22: Darstellung der individuellen VEP Stimulation eines Probanden sowie der Patienten mit schwerem Glaukomschaden nach selektiver Blau-Kanal-Stimulation (A) und Rot-Grün-Kanal-Stimulation (B).....	76
Bild 5.23: Multidimensionale Skalierung des Blau-Kanals (BK) der altersangepassten Probanden (aP) und Patienten mit schwerem Glaukomschaden (sGK) nach Optimierung der Merkmalsanzahl aller Parameter (A) und multidimensionale Skalierung des Rot-Grün-Kanals (RGK) nach Optimierung der Merkmalsanzahl (B). Verlauf der Klassifikationsfehlerrate über die verwendete Merkmalsanzahl sowie deren Minimum (roter Kreis) bei Verwendung der BK- (C) und RGK-Merkmale (D). Receiver	

Operating Characteristic der linearen Diskriminanzanalyse der BK und RGK mittels aller Parameter (E) sowie die statistische Verteilung der Klassifikationsfehler auf Basis des Bootstrappings (F).....	77
Bild 5.24: Darstellung der korrekten Klassifikationsrate der angewendeten Klassifikationsmethoden auf Basis der verschiedenen Merkmalsgruppen zur Klassifikation von altersangepassten Probanden und Patienten mit schwerem Glaukomschaden anhand des Blau-Kanals.....	78
Bild 5.25: Darstellung der korrekten Klassifikationsrate der angewendeten Klassifikationsmethoden auf Basis der verschiedenen Merkmalsgruppen zur Klassifikation von altersangepassten Probanden und Patienten mit schwerem Glaukomschaden anhand des Rot-Grün-Kanals.....	79
Bild 5.26: Darstellung der korrekten Klassifikationsrate der altersangepassten Probanden und Patienten mit schwerem Glaukomschaden auf Basis der Blau-Kanal-Merkmale (BK) und Rot-Grün-Kanal-Merkmale (RGK) bei Klassifikation mittels linearer Diskriminanzanalyse (A), Naive Bayes (B), K-Nearest Neighbor (C) und Support Vector Machine (D).	80
Bild 5.27: Multidimensionale Skalierung des Blau-Kanals (BK) der altersangepassten Probanden (aP) und Glaukompatienten im Frühstadium (GK) nach Optimierung der Merkmalsanzahl aller Parameter (A) und multidimensionale Skalierung des Rot-Grün-Kanals (RGK) nach Optimierung der Merkmalsanzahl (B). Verlauf der Klassifikationsfehlerrate über die verwendete Merkmalsanzahl sowie deren Minimum (roter Kreis) bei Verwendung der BK- (C) und RGK-Merkmale (D). Receiver Operating Characteristic der linearen Diskriminanzanalyse der BK und RGK mittels aller Parameter (E) sowie die statistische Verteilung der Klassifikationsfehler auf Basis des Bootstrappings (F).....	84
Bild 5.28: Darstellung der korrekten Klassifikationsrate der angewendeten Klassifikationsmethoden auf Basis der verschiedenen Merkmalsgruppen zur Klassifikation von altersangepassten Probanden und Glaukompatienten im Frühstadium anhand des Blau-Kanals.....	85
Bild 5.29: Darstellung der korrekten Klassifikationsrate der angewendeten Klassifikationsmethoden auf Basis der verschiedenen Merkmalsgruppen zur Klassifikation von altersangepassten Probanden und Glaukompatienten im Frühstadium anhand des Rot-Grün-Kanals.....	86
Bild 5.30: Darstellung der korrekten Klassifikationsrate der altersangepassten Probanden und Glaukompatienten im Frühstadium auf Basis der Blau-Kanal-Merkmale (BK) und Rot-Grün-Kanal-Merkmale (RGK) bei Klassifikation mittels linearer Diskriminanzanalyse (A), Naive Bayes (B), K-Nearest Neighbor (C) und Support Vector Machine (D).	87

Tabellenverzeichnis

Tabelle 2.1: Frequenzbereiche des EEG.	12
Tabelle 4.1: Diagnose des rechten (OD) bzw. linken Auges (OS) der Patienten mit schwerem Glaukomschaden (Bjerrum Skotom (BS), konzentrische Einengungen (KE)).	26
Tabelle 4.2: Parameter der Adaptionbox.	31
Tabelle 5.1: Korrelationskoeffizienten (r) des Intraokularvergleichs (OD vs. OS) bei $r_{krit} = 0,21$ und $\alpha = 0,05$	60
Tabelle 5.2: Mittelwert (μ), Standardabweichung (σ) sowie absolute Differenz der Parametermittelwerte (Δ) der Parameter des Zeitbereichs basierend auf der morphologischen Struktur des VEP der Probandenpopulation. Die statistische Analyse der Unterschiede zwischen Blau-Kanal (BK) und Rot-Grün-Kanal (RGK) erfolgte mittels MANOVA.	62
Tabelle 5.3: Mittelwert (μ), Standardabweichung (σ) sowie absolute Differenz der Parametermittelwerte (Δ) der Parameter des Zeitbereichs basierend auf der morphologischen Struktur des VEP. Die statistische Analyse der Unterschiede zwischen Glaukompatienten (GK) und altersangepassten Probanden (aP) des Blau-Kanals (BK) und Rot-Grün-Kanals (RGK) erfolgte mittels MANOVA.	63
Tabelle 5.4: Statistisch signifikante Merkmale zur Unterscheidung der Farbkanäle (BK, RGK).	64
Tabelle 5.5: Statistisch signifikante Merkmale der Blau-Kanal-Antwort (BK) und Rot-Grün-Kanal-Antwort (RGK) zur Unterscheidung altersangepassten Probanden und Patienten mit schwerem Glaukomschaden.	65
Tabelle 5.6: Statistisch signifikante Merkmale der Blau-Kanal-Antwort (BK) und Rot-Grün-Kanal-Antwort (RGK) zur Unterscheidung altersangepassten Probanden und Glaukompatienten im Frühstadium.	66
Tabelle 5.7: Klassifikationsergebnisse der verschiedenen Klassifikationsmethoden bei Zufallsdaten.	69
Tabelle 5.8: Klassifikationsergebnisse der verschiedenen Merkmalsgruppen mit verwendeten Klassifikatoren zur Klassifikation der Farbkanäle.	73
Tabelle 5.9: Klassifikationsergebnisse der verschiedenen Merkmalsgruppen mit verwendeten Klassifikatoren zur Klassifikation von altersangepassten Probanden und Patienten mit schwerem Glaukomschaden anhand des Blau-Kanals.	81

Tabelle 5.10: Klassifikationsergebnisse der verschiedenen Merkmalsgruppen mit verwendeten Klassifikatoren zur Klassifikation von altersangepassten Probanden und Patienten mit schwerem Glaukomschaden anhand des Rot-Grün-Kanals.....	82
Tabelle 5.11: Klassifikationsergebnisse der verwendeten Klassifikatoren zur Klassifikation von altersangepassten Probanden und Patienten mit schwerem Glaukomschaden mittels Kombination von Blau-Kanal- und Rot-Grün-Kanal-Merkmalen.....	83
Tabelle 5.12: Klassifikationsergebnisse der Merkmalsgruppen mit verwendeten Klassifikatoren anhand des Blau-Kanal zur Klassifikation von altersangepassten Probanden und Glaukompatienten im Frühstadium.	88
Tabelle 5.13: Klassifikationsergebnisse der Merkmalsgruppen mit verwendeten Klassifikatoren anhand des Rot-Grün-Kanal zur Klassifikation von altersangepassten Probanden und Glaukompatienten im Frühstadium.	89
Tabelle 5.14: Klassifikationsergebnisse der verwendeten Klassifikatoren zur Klassifikation von altersangepassten Probanden und Glaukompatienten im Frühstadium mittels Kombination von Blau-Kanal- und Rot-Grün-Kanal-Merkmalen.....	90

1 Einleitung

Der Sehsinn ist einer der wichtigsten Sinne des Menschen zur Wahrnehmung seiner Umwelt bzw. für die Interaktion in und mit dieser. Entsprechend dieser Bedeutung gilt es, Störungen und Erkrankungen des visuellen Systems möglichst frühzeitig zu erkennen und zu therapieren. Dabei ist eine gezielte objektive Diagnostik von großem Vorteil (Rait 2000).

Das Glaukom ist eine Gruppe von Augenerkrankungen, die eine Schädigung des Sehnervs bzw. der retinalen Nervenfaserschicht umfasst. Es wird geschätzt, dass ca. 67 Millionen Menschen auf der Welt einen Glaukomschaden besitzen und davon 10 % aufgrund einer zu späten Diagnose erblinden (Quigley 1996). Prognosen gehen davon aus, dass die Anzahl der Erkrankungen weiter steigt (Foster and Resnikoff 2005; Quigley and Broman 2006). Weltweit sind ca. 36,9 Millionen Menschen erblindet. Das Glaukom zählt dabei mit 12,3 % (4,5 Millionen Menschen) zu den häufigsten Erblindungsursachen (Resnikoff et al. 2004; Thylefors and Negrel 1994). Der Grund dafür liegt im Wesentlichen am symptom- und beschwerdefreien Verlauf der häufigsten Glaukomformen in den frühen Stadien der Erkrankung. Die Betroffenen können hier oftmals keine Einschränkungen feststellen, weshalb eine Diagnose und gegebenenfalls notwendige Therapie meist erst im fortgeschrittenen Stadium erfolgen.

Bisherige Standarddiagnoseverfahren erkennen nur einen Teil der Glaukomerkrankungen, oder sie besitzen eine begrenzte Sensitivität in frühen Stadien (Cockburn 2000; Vistamehr et al. 2006). Bildgebende Verfahren wurden in den letzten Jahren stark weiterentwickelt. Deren Potenzial zur Glaukomfrühdagnostik sowie Einflussfaktoren auf Untersuchungsergebnisse werden derzeit von vielen Forschungsgruppen untersucht. Techniken wie die retinale Tomographie oder Kornea Pachymetrie sind als alleinige Untersuchungsmethoden jedoch inadäquat (Hong et al. 2007; Medeiros et al. 2007). Standarddiagnostikmethoden, wie z. B. die subjektive Perimetrie, sind abhängig von der Patientenkooperation (Johnson et al. 1993). Weiterhin besteht der Nachteil, dass bereits entsprechend starke retinale Schädigungen vorliegen müssen, um Defizite in der visuellen Funktion diagnostizieren zu können. Auf dem Gebiet der objektiven Untersuchung der Sehsinns erfolgten ebenfalls vielseitige Forschungen (Crognale 2002; Horn et al. 2002; Rodarte et al. 2006; Tobimatsu and Celesia 2006). Beispielsweise stellt das Elektroretinogramm (ERG) und speziell das Muster-ERG (pERG; engl. pattern - electroretinogram) einen sensitiven Test zur Glaukomdiagnose dar (Bach 2001; Bach et al. 2006; Drasdo et al. 2001; Wakili et al. 2008). Eine weitere objektive Untersuchungsmethode besteht in der Analyse von visuell evozierten Potenzialen (VEP). Dabei können Störungen des Sehsinns durch Analyse der elektrodiagnostischen Antwortsignale des visuellen Kortex diagnostiziert werden (Aldebasi et al. 2003; Crognale et al. 1993; Sartucci et al. 2001; Tobimatsu and Celesia 2006).

Bei Glaukomerkrankungen werden Schädigungen von intraokularen Neuronen bis hin zu Veränderungen und Zelltod in höheren Ebenen der visuellen Pfade beobachtet. Daher können Veränderungen im VEP für die Glaukomdiagnose nützlich sein (Engelhorn et al. 2010; Gupta et al. 2006; Qing et al. 2010; Weber et al. 2000; Yucel et al. 2001; Yucel et al. 2003).

Die verschiedenen Photorezeptortypen (L-, M- und S-Zapfen) unterscheiden sich u. a. im Kalzium-metabolismus, in der Membranpermeabilität sowie in Anzahl und Verteilung auf der Retina. Darüber hinaus existieren Unterschiede im Ablauf der Phototransduktionskaskade, die die Umwandlung der absorbierten Lichtquanten in bioelektrische Signale steuert (Craft et al. 1994; Curcio et al. 1990; Curcio et al. 1991; Nork et al. 1990; Swanson et al. 1993). Aus den unterschiedlichen Eigenschaften resultieren spezifische Vulnerabilitäten einzelner visueller Pfade gegenüber verschiedenen Krankheitsbildern. Aus Studien ist bekannt, dass Erkrankungen, wie z. B. das Glaukom, mit Störungen des blauen Farbkanals einhergehen (Aldebasi et al. 2003; Drance et al. 1981; Horn et al. 2002; Johnson et al. 1993). Die Eigenschaften der visuellen Pfade und deren spezifische Vulnerabilitäten können mittels geeigneter spezifischer Stimulationsmethoden diagnostisch nutzbar gemacht werden (Drasdo et al. 2001; Kellner and Foerster 1992; Mortlock et al. 2005; Sartucci et al. 2001).

Eine verbreitete Methode zur spezifischen Reizung von Farbkanälen ist die Verwendung eines farbigen Hintergrundes. Dieser soll die Empfindlichkeit zweier Zapfentypen reduzieren, wobei ein Stimulationsfeld den verbleibenden Typ erregt (Simunovic et al. 2004). Um jedoch beliebige Zapfentypen vollständig selektiv zu reizen, ist die Verwendung eines aufwendigeren Stimulationsprinzips, wie der Silent Substitution Technique (SST) nötig (Estevez and Spekreijse 1974; Estevez and Spekreijse 1982).

Die Zielstellung dieser Arbeit ist eine objektive Analyse der kortikalen Reizantwortsignale nach selektiver Farbkanalstimulation mittels SST. Eine Untersuchung verschiedener neuer Ansätze zur Analyse und Parametrisierung der VEP wird vorgenommen, um damit eine automatische Klassifikation der Antwortsignale durchzuführen zu können. Damit soll die Möglichkeit einer einfachen, objektiven Erkennung von Glaukomerkrankungen sowie das Potenzial der farbkanalselektiven Stimulation in Verbindung mit einer automatischen Auswertung und Klassifikation zur Glaukomfrüherkennung bzw. zur Bestimmung des Glaukomstadiums untersucht werden. Weiterhin können so die Eigenschaften einzelner Farbkanäle sowie die Möglichkeiten ihrer Differenzierbarkeit untersucht werden.

Die Arbeit wurde dazu in 7 Hauptkapitel gegliedert. Nach der Einleitung werden in Kapitel 2 Grundlagen bezüglich der Anatomie und Physiologie des Sehens gelegt, die Glaukomerkrankung sowie Verfahren mit ihren derzeitigen diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten kurz dargestellt. Weiterhin gilt es die Basis für das Verständnis von evozierten Potenzialen, der Verfahren

zur Biosignalverarbeitung und der Klassifikationsverfahren zu legen. In Kapitel 3 erfolgt dann eine Präzisierung der Aufgabenstellung. Die methodische Herangehensweise der Arbeit zum Erreichen der Zielstellung ist im Kapitel 4 beschrieben. Dies beinhaltet das Studiendesign zur Untersuchung von Probanden und Glaukompokatienten, die Stimulationsmethodik zur gezielten Reizung einzelner Farbkanäle sowie die messtechnische Umsetzung. Weiterhin werden hier die im Rahmen der Arbeit entwickelten, angepassten und angewendeten Methoden zur Verarbeitung und Parametrisierung der Biosignale, zur Bewertung der Parameter, zur Merkmalsreduktion sowie die Evaluationsstrategien vorgestellt. Die daraus gewonnenen Ergebnisse bezüglich der Wirkung der Vorverarbeitungsalgorithmen, der Einflussfaktoren und zur Aussagekraft der entwickelten Parameter werden in Kapitel 5 dargelegt. Die Ergebnisse der Klassifikation der einzelnen Farbkanäle sowie bei der Klassifikation von Glaukompokatienten im Vergleich zu gesunden Probanden sind ebenfalls in diesem Kapitel dargestellt. Die auf den Untersuchungen basierenden Resultate und Erkenntnisse werden in Kapitel 6 bewertet und zur Diskussion gestellt. Eine zusammenfassende Darstellung der erzielten Ergebnisse sowie ein Ausblick wird in Kapitel 7 gegeben.

2 Grundlagen

2.1 Anatomische und physiologische Grundlagen

Das Auge dient als Sensor zur Wahrnehmung elektromagnetischer Strahlung im sichtbaren Bereich von 380 - 780 nm (Licht). Das Licht durchstrahlt im Auge verschiedene optische Medien (Bild 2.1). Die Hornhaut (Cornea) bildet dabei die lichtdurchlässige äußere Schutzschicht des Auges. Weiter gelangt das Licht durch die Pupille, wobei die Iris über ihre Blendenfunktion die Menge des Lichteinfalls reguliert, und die Linse, welche die Fokussierung vornimmt, durch den lichtbrechenden Glaskörper auf die Netzhaut (Retina). Dort wird es von den lichtempfindlichen Rezeptoren absorbiert. Die Aderhaut (Chorioidea) besteht aus mehreren Schichten. Sie besitzt eine Struktur, die zur Beugung und Reflexion des einfallenden Lichts in Richtung der Retina führt. Zudem versorgt sie mittels der eingebetteten Gefäße das Auge bzw. die Netzhaut. Die Lederhaut (Sclera) umschließt das Auge und bildet damit, ähnlich der Cornea, die äußere Schutzschicht (Eysel and Gruesser-Cornehls 2004; Spalton et al. 2006b).

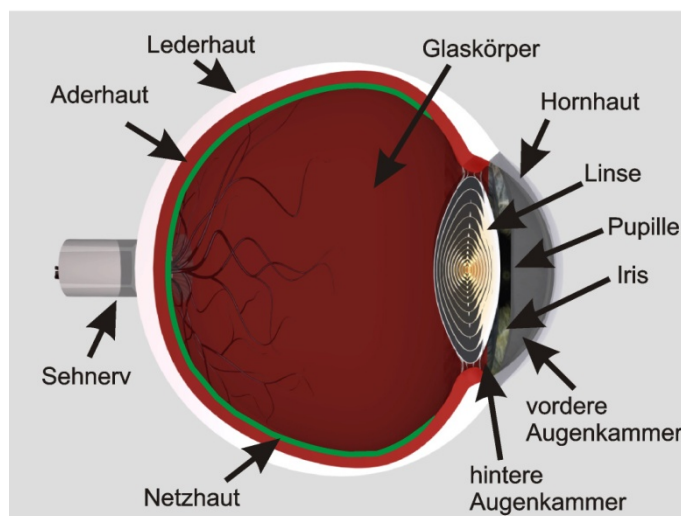


Bild 2.1: Aufbau des menschlichen Auges [Verändert nach S. Schramm TU Ilmenau, BMTI, 2010].

Die Retina, deren Aufbau in Bild 2.2 gezeigt ist, besteht aus mehreren Schichten. Über das retinale Pigmentepithel erfolgt die Versorgung der Photorezeptoren. Zudem wird das Licht, das die Ebenen der Photorezeptoren passiert hat, von der hinter den Rezeptoren liegenden, Melanin enthaltenden, Pigmentepithelschicht absorbiert. Dadurch wird eine Rückreflexion von Streulicht, welches die Auflösung der Retina verschlechtern würde, verhindert. Von den Photorezeptoren absorbiertes Licht wird durch die Fototransduktionskaskade in Aktionspotenziale umgewandelt (Eysel and Gruesser-Cornehls 2004; Heckenlively and Arden 2006). Vor den Photorezeptoren befindet sich eine Schicht bestehend aus Horizontalzellen, Bipolarzellen, amakrinen Zellen und Ganglienzellen. Die Bipolar-

zellen verschalten die Stäbchen und Zapfen mit den Ganglienzellen. Dabei wird durch die Horizontalzellen, die über Gap-Junctions mit ihren Nachbarzellen verbunden sind, eine Wichtung bzw. Kontrastverstärkung der Fotorezeptorsignale vorgenommen. Die von den Bipolarzellen innervierten amakrinen Zellen sind für eine laterale und vertikale Verschaltung verantwortlich. Den Bipolarzellen und amakrinen Zellen sind die Ganglienzellen nachgeschaltet, deren Axone den Sehnerv (Nervus opticus) bilden. Die verschiedenen Ganglienzellen werden entsprechend ihrer Größe dem magnozellularäres bzw. parvozelluläres System zugeordnet. Auf dieser retinalen Ebene erfolgt bereits eine erste Verschaltung der elektrischen Signale (Eysel and Gruesser-Cornehls 2004; Heckenlively and Arden 2006). Im Auge existieren ca. eine Million Ganglienzellen. Diese Reduktion gegenüber der Anzahl an Fotorezeptoren ist mit der Verschaltung über die Bipolarzelle zu erklären, wodurch mehrere Fotorezeptoren sogenannte rezeptive Felder unterschiedlicher Größe bilden.

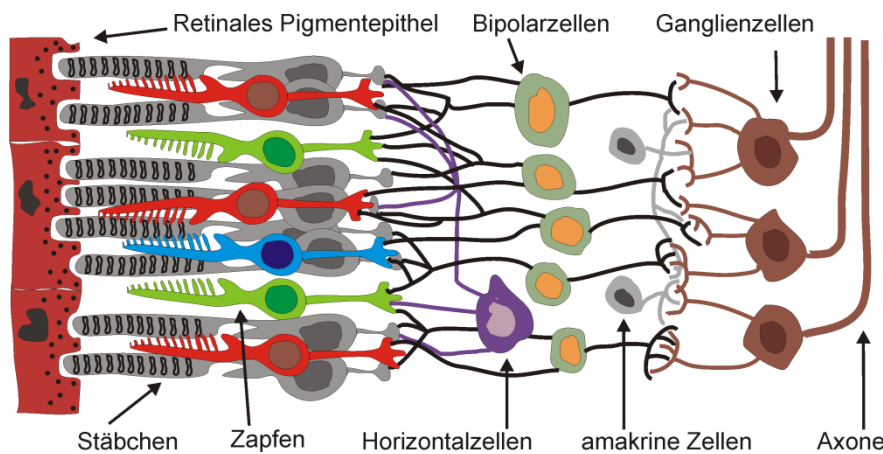


Bild 2.2: Aufbau der Retina.

Vom Sehnerv ausgehend gelangen die Reizsignale zum Chiasma opticum. An dieser Stelle kreuzen sich die Sehnervenfasern der nasalen Seite beider Augen, während die Fasern der beiden temporalen Seiten ungekreuzt zur weiteren Verarbeitung in der jeweils kontralateralen Gehirnhemisphäre weitergeleitet werden. Die Sehbahnen führen weiter zu den seitlichen Kniehöckern des Thalamus (Lateral geniculate nucleus, LGN), welche als Schaltstation für die Projektion auf den visuellen Kortex gelten und enden in der primären Sehrinde. In den verschiedenen visuellen Arealen (V1 - V5) findet die kortikale Verarbeitung der Sehreize statt (Zeki 1993). Die Weiterleitung der Informationen in den Sehbahnen erfolgt durch zum Teil in anatomisch und funktionell getrennten Pfaden. Derzeit sind das magnozellularäres System (M-Zellen), das parvozelluläres System (P-Zellen) und das koniozelluläres System (K-Zellen) in der Literatur beschrieben (Dacey 1999; Hendry and Reid 2000; Szmajda et al. 2008; Tailby et al. 2008).

Generell existieren im menschlichen Auge zwei Photorezeptorarten, die eine unterschiedliche Verteilungsdichte über die Retina besitzen (Bild 2.3). Die ca. 120 Millionen Stäbchen, welche im Bereich von 10^{-6} bis 10^2 cd/m² empfindlich sind, sind auf das Hell/Dunkel-Sehen spezialisiert und weisen die

höchste Dichte im parafovealen Bereich auf, wobei die Fovea centralis stäbchenfrei ist. Das Tagsehen bzw. Farbsehen erfolgt durch die ca. 6 Millionen Zapfen (Empfindlichkeitsbereich: 10^{-2} bis 10^{10} cd/m²) mit deren höchster Rezeptordichte in der Fovea (Curcio et al. 1990; Eysel and Gruesser-Cornehls 2004). Die absolute Rezeptordichte ist jedoch hauptsächlich von der Exzentrizität bestimmt und unterscheidet sich in Abhängigkeit von der Lokalisation (superior, inferior, nasal, temporal). In der Papille sind keinerlei Rezeptoren vorhanden. Die Rezeptordichte in Abhängigkeit von der Exzentrizität ist in Bild 2.3 gezeigt (Curcio et al. 1990).

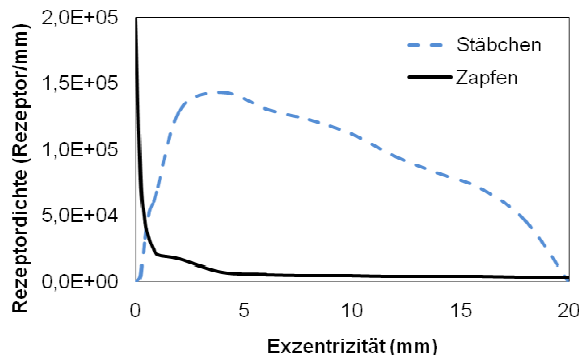


Bild 2.3: Rezeptordichte von Zapfen und Stäbchen in Abhängigkeit von der Exzentrizität der Retina nach (Curcio et al. 1990).

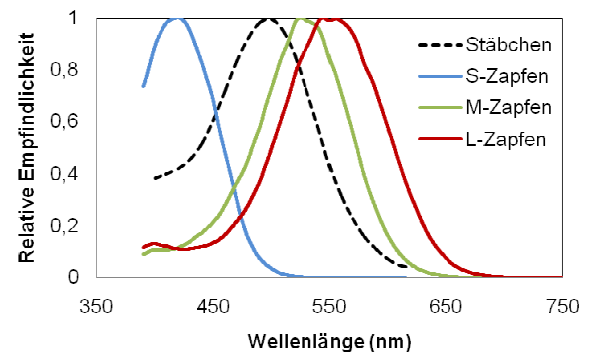


Bild 2.4: Relative spektrale Empfindlichkeiten der einzelnen Photorezeptortypen entsprechend der Wellenlänge nach (Dartnall et al. 1983; Stockman and Sharpe 2000).

Die Rezeptortypen besitzen zudem unterschiedliche spektrale Empfindlichkeiten (Bild 2.4), aus denen sich entsprechend ihrer Verschaltung die jeweiligen Aufgaben bzw. der Beitrag zum Seheindruck (z. B. Farbe, Helligkeit, Kontrast) ergeben (Dartnall et al. 1983; Gegenfurtner and Kiper 2003; Gegenfurtner and Sharpe 1999; Stockman and Sharpe 2000). Dabei sind die Zapfen entsprechend den jeweiligen Empfindlichkeitsbereichen in S-Zapfen (short wavelength sensitive cone = Blauzapfen, Absorptionsmaximum bei ca. 420 nm), M-Zapfen (medium wavelength sensitive cone = Grünzapfen, Absorptionsmaximum bei ca. 530 nm) und L-Zapfen (long wavelength sensitive cone = Rotzapfen, Absorptionsmaximum bei ca. 560 nm) untergliedert.

2.2 Glaukomerkrankung

2.2.1 Klassifikation des Glaukoms

Das Glaukom ist eine Gruppe von Augenerkrankungen, bei welcher eine Schädigung des Sehnervs bzw. des Papillenrandsaums und der retinalen Nervenfaserschicht (insbesondere der Ganglienzellen) auftritt. Aus dem fortschreitenden irreversiblen Verlust von Nervenfasern folgen Gesichtsfeldausfälle, die bis zur Erblindung führen können (Garway-Heath et al. 2006).

Grundsätzlich werden Glaukomerkrankungen in zwei Kategorien unterteilt (siehe Bild 2.5). Das primäre Glaukom entsteht ohne bekannte Ursachen der Erkrankung, es sind jedoch verschiedene Risikofaktoren bekannt. Die Ursachen für das sekundäre Glaukom liegen hingegen in externen Einflüssen (Operationen, Tumore, Verletzungen, Medikamente) oder anderen Erkrankungen begründet (Barton 2006; European Glaucoma Society 2008; Garway-Heath et al. 2006).

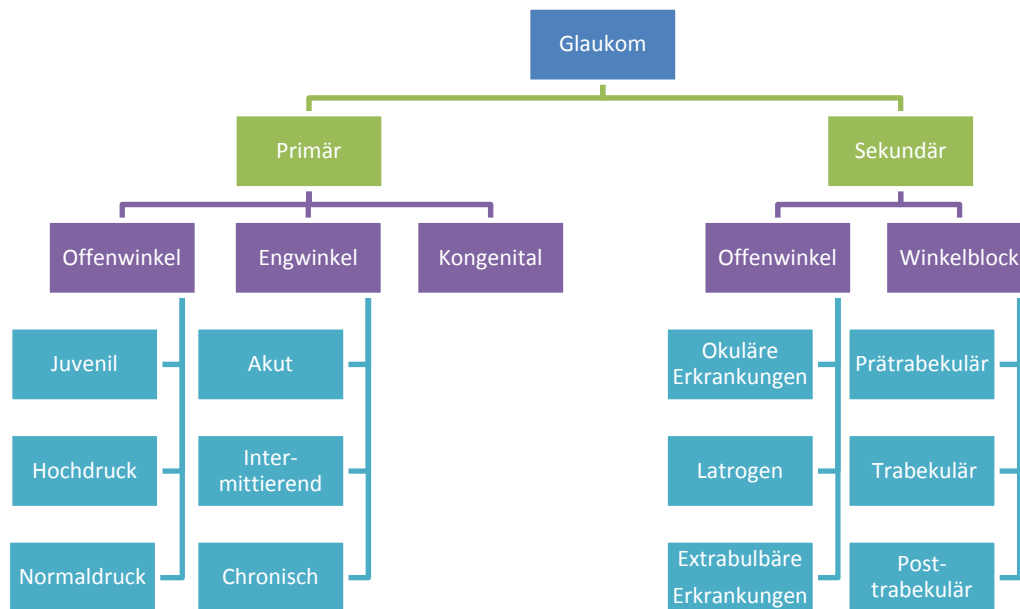


Bild 2.5: Klassifikation der Glaukomformen.

Chronische, progressive Sehnervenveränderungen, die ohne andere okuläre Erkrankungen oder kongenitale Anomalien mit morphologischen Veränderungen des Sehnervenkopfes und der retinalen Nervenfaserschicht einhergehen, werden als Offenwinkelglaukome bezeichnet (European Glaucoma Society 2008).

Engwinkel- bzw. Winkelblockglaukome entstehen durch Einengung oder Verschluss der Kammerwasserdrainage aufgrund von Hornhautendothelveränderungen und sind eine der Hauptursachen für Erblindungen. Diese sind jedoch zumeist schmerzhaft, sodass sie leicht erkannt werden (European Glaucoma Society 2008; Garway-Heath et al. 2006).

Kongenitale Glaukome haben ihre Ursache in einer vererbten bzw. anlagebedingten Fehlentwicklung des Kammerwinkels, was einen verminderten Kammerwasserabfluss zur Folge hat (European Glaucoma Society 2008).

Das primäre Offenwinkelglaukom tritt in der westlichen Welt am häufigsten auf. Da die zentrale Sehschärfe bis in Spätstadien erhalten bleibt, wird es oft nur zufällig diagnostiziert. Einige Risikofaktoren sowie genetische und familiäre Abhängigkeiten wurden für diese Glaukomform festgestellt, die Ursachen sind aber bisher nicht bekannt (Garway-Heath et al. 2006).

2.2.2 Diagnostische Verfahren

Das breite Spektrum an Glaukomerkrankungen, die verschiedenen Ursachen und Verläufe machen die Diagnostik der Erkrankung schwierig. Weiterhin gibt es eine Vielzahl von Risikofaktoren sowie Unterschiede in den patientenspezifischen Verläufen. Somit ist eine mehrstufige Diagnostik nötig (Cockburn 2000; European Glaucoma Society 2008). Durch den Fortschritt in Forschung und Entwicklung existieren eine große Anzahl unterschiedlicher diagnostischer Möglichkeiten. Einen Überblick über die Verfahren zur Glaukomdiagnostik zeigt Bild 2.6.

Die wichtigsten Methoden werden im Folgenden kurz erläutert. Die Standarduntersuchung zur Glaukomdiagnostik ist die Messung des intraokularen Drucks (Tonometrie). Es existieren die Indentationstonometrie, welche ein Kontaktverfahren darstellt, sowie die am meisten verwendete Applanationstonometrie. Die Applanationstonometrie kann weiter in Kontaktverfahren (Goldmann-Tonometrie) und Non-Kontaktverfahren (Luftdrucktonometrie) gegliedert werden. Bei allen Verfahren wird durch Aufprägen eines äußeren Drucks die Hornhaut verformt. Die Indentationstonometrie bestimmt die durch ein aufgelegtes Gewicht entstehende Eindellung der Hornhaut. Die Applanationstonometrie hingegen bestimmt die für eine Verformung benötigte Referenzkraft. Sie ist proportional zum Druck im Inneren des Auges, der die Hornhautkrümmung aufrecht erhält (Spalton et al. 2006a).

Der intraokulare Druck schwankt jedoch stark, insbesondere über den Tagesverlauf, sodass für belastbare Aussagen mehrere Messungen notwendig sind. Zudem sind die Ergebnisse, besonders der Luftdrucktonometrie, abhängig vom Durchmesser der Cornea. Die Kontaktverfahren setzen zudem ein Lokalanästhetikum voraus.

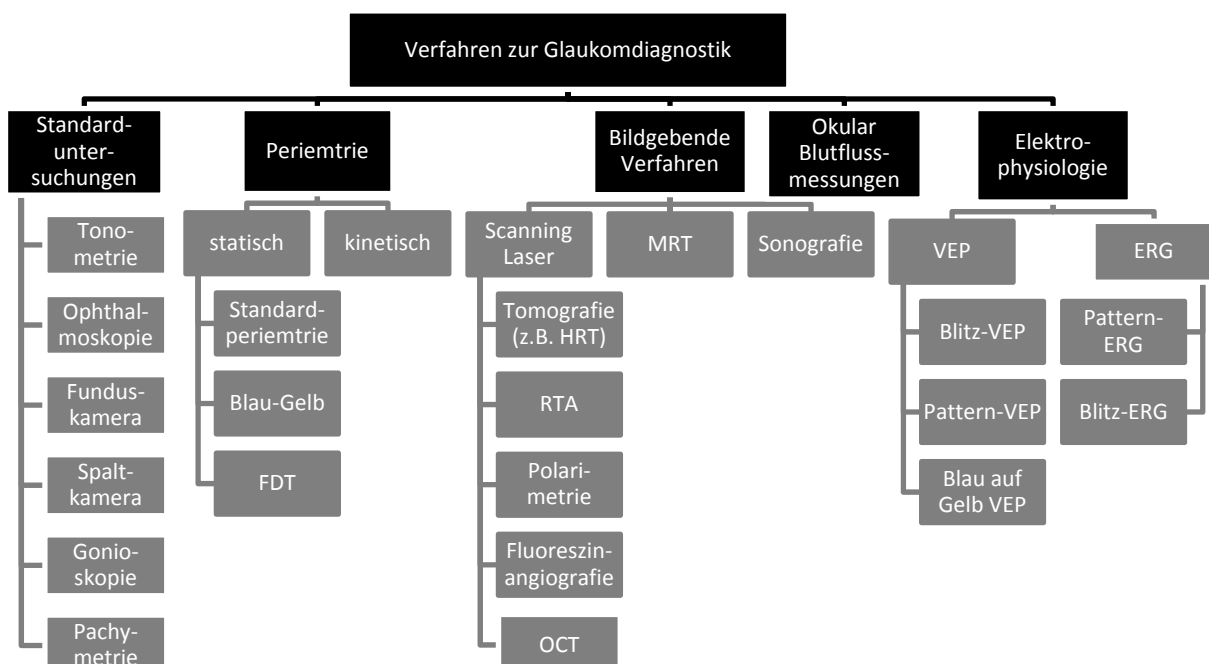


Bild 2.6: Diagnostische Verfahren zur Erkennung von Glaukomerkrankungen.

Die Ophthalmoskopie bietet eine direkte Beobachtungsmöglichkeit für den Arzt, ist damit aber ein hoch subjektives Bewertungsverfahren. Hier kann durch eine Linse der ausgeleuchtete Augenhintergrund beurteilt werden. Eine Messung der Hornhautdicke aufgrund der Reflexionen an Grenzflächen ist mit der Pachymetrie möglich.

Die Gonioskopie wird zur Untersuchung des Kammerwinkels verwendet, wobei mittels Indentationsgonioskopie der Abfluss des Kammerwassers durch den Kammerwinkel subjektiv und nur qualitativ beurteilt werden kann (Spalton et al. 2006a).

Ausgehend von der Funduskamera, welche ebenfalls eine subjektive Bewertung der Netzhaut bzw. des Augenhintergrunds erlaubt, wurden weitere bildgebende Verfahren entwickelt. Laserbasierte Verfahren scannen den Augenhintergrund und können zwei- oder dreidimensionale Bilder liefern, sodass Querschnitts- bzw. Schichtdickeninformationen zugänglich werden. Damit ist eine umfassende morphologische Beurteilung der Retina bzw. ihrer funktionellen Einheiten möglich (Spalton et al. 2006a). Jedoch beeinflussen auch hier die Corneadicke, individuelle anatomische Variationen sowie die Erfahrung des Untersuchers die Messergebnisse. Diese neuen Untersuchungsverfahren sind derzeit relativ teuer und deren Aussagekraft insbesondere zur Früherkennung wird gegenwärtig noch untersucht.

Zur funktionellen Diagnostik existieren perimetrische und elektrodiagnostische Verfahren. Durch statische oder kinetische, optische Reizungen an verschiedenen Stellen des Gesichtsfeldes kann die Wahrnehmung überprüft werden. Bei der statischen Rasterperimetrie wird ein Prüfpunktraster über das Gesichtsfeld festgelegt. An diesen Stellen wird die Wahrnehmungsschwelle sequentiell durch Erhöhen der Helligkeit bis zur Wahrnehmung ermittelt. Die kinetische Perimetrie ermittelt die topographische Verteilung der Lichtunterschiedsempfindlichkeit mittels bewegter Messmarken unterschiedlicher Reizhelligkeiten. Mittels dieser subjektiven Methode sind die Erstellung und Auswertung einer Gesichtsfeldkarte möglich (Spalton et al. 2006a). Dabei haben die Fixation und der subjektive Charakter der Methoden einen großen Einfluss auf die Untersuchungsgenauigkeit (Demirel and Vingrys 1994; Vingrys and Demirel 1998). Eine Frühdiagnostik ist mit diesen Verfahren nur eingeschränkt möglich, da für eine subjektive Einschränkung des Gesichtsfelds bereits entsprechende Schädigungen vorhanden sein müssen.

Elektrodiagnostische Verfahren wie ERG und VEP existieren in diversen Ausführungen. Mittels ERG können die ersten Verarbeitungsebenen des visuellen Systems untersucht werden. Das VEP gibt Aufschluss über den Sehnerv, die Sehbahnen sowie die kortikale Verarbeitung. Entsprechend dem Untersuchungsziel werden dabei Muster-, Musterumkehr-, Blitz- oder Farbreize eingesetzt. Auch die Variation der Reizgröße oder die Anwendung multifokaler Reize ist möglich (Spalton et al. 2006a). Ein ausführlicher Überblick über die elektrodiagnostischen Verfahren ist in (Heckenlively and Arden

2006) zu finden. Weiterhin wurden von der International Society for Clinical Electrophysiology of Vision (ISCEV) Standards für vergleichbare Bedingungen definiert (Holder et al. 2007; Hood et al. 2008; Marmor et al. 2009; Odom et al. 2009).

Studien haben gezeigt, dass Glaukomerkrankungen mit Störungen des blauen Farbsehnsinns assoziiert sind (Aldebasi et al. 2003; Drance et al. 1981; Horn et al. 2002; Johnson et al. 1993). Die Farbsehsinneszelltypen des Auges unterscheiden sich in einigen Eigenschaften, wie dem Kalzium-metabolismus, der Membranpermeabilität, im Ablauf der Phototransduktionskaskade sowie in Anzahl und Verteilung auf der Retina (Craft et al. 1994; Curcio et al. 1991; Nork et al. 1990; Swanson et al. 1993). Bei Glaukomerkrankungen wurde weiterhin eine neurale Degenerationen in Teilen des Sehnervs, des LGN, der Sehstrahlung und des visuellen Kortex festgestellt (Engelhorn et al. 2010; Gupta et al. 2006; Qing et al. 2010; Weber et al. 2000; Yucel et al. 2001; Yucel et al. 2003). Daraus ergeben sich spezifische Vulnerabilitäten, die mittels geeigneter Stimulationstechnik diagnostisch nutzbar gemacht werden können. Damit können Analysen der Veränderungen des VEPs zur Glaukomdiagnostik dienen (Bessler et al. 2010; Drasdo et al. 2001; Kellner and Foerster 1992; Mortlock et al. 2005; Sartucci et al. 2001).

2.2.3 Therapeutische Verfahren

Ziel einer Glaukomtherapie ist in den meisten Fällen den intraokularen Druck zu senken bzw. zu normalisieren oder die Papillendurchblutung zu regulieren. Dafür stehen medikamentöse Therapien, Laserbehandlungen und Operationen zur Verfügung (European Glaucoma Society 2008).

Falls eine medikamentöse (drucksenkende, durchblutungsfördernde, neuroprotektive) Therapie nicht ausreichend ist, kann je nach Art der Erkrankung, eine Laserbehandlung oder chirurgische Behandlung erfolgen. So kann beispielsweise mittels Laser-Trabekuloplastik der Abflusswiderstand durch das Trabekelwerk reduziert werden, oder mittels Laser-Zyklophotokoagulation eine Senkung des intraokulären Drucks durch Ziliarkörperdestuktion erreicht werden. Weitere mögliche chirurgische Therapien sind die Trabekulektomie, die Viskokanalostomie, das Implantieren eines Drainageimplantats, eine Goniotomie oder eine Laser-Iridotomie (European Glaucoma Society 2008; Garway-Heath et al. 2006; Rait 2000).

2.3 Evozierte Potenziale

2.3.1 Elektroenzephalografie

Das Elektroenzephalogramm (EEG) ist die Aufnahme der elektrischen Summenaktivität der Großhirnrinde mit Amplituden bis zu 100 μ V. Physikalische Quelle für diese Oberflächenpotenziale sind vor allem Aktionspotenziale von Neuronen sowie synaptische und postsynaptische Potenziale.

Diese Aktivitäten werden entsprechend ihrem Frequenzbereich in verschiedene Kategorien eingeteilt (Tabelle 2.1) (Heckenlively and Arden 2006; Sanei and Chambers 2007).

Tabelle 2.1: Frequenzbereiche des EEG.

Bandbezeichnung	Frequenzbereich	Charakteristischer Zustand
δ -Wellen	0,5 - 3,5 Hz	traumlose Tiefschlafphase
θ -Wellen	4 - 7 Hz	leichte Schlafphase
α -Wellen	8 - 13 Hz	leichte Entspannung, entspannter Zustand
β -Wellen	14 - 30 Hz	Aufmerksamkeit, REM-Schlaf
γ -Wellen	> 30 Hz	starke Konzentration, Lernprozesse

Die Erfassung der elektrischen Aktivität erfolgt meist mittels Silber/Silberchlorid Elektroden, wobei auch andere Elektrodenmaterialien (z. B. Gold, Titan) oder Elektrodenarten (z. B. Nadelelektroden) gebräuchlich sind. Die Elektroden können entsprechend verschiedener Montagesysteme kombiniert werden. Das international am weitesten verbreitete System ist das Ten-Twenty-System (Sanei and Chambers 2007).

Die Aufnahme des EEG erfolgt mittels spezieller EEG-Verstärker mit Kanalzahlen von derzeit 32 bis zu 256 Kanälen und der Fragestellung entsprechenden Abtastraten von 128 Hz bis zu 10 kHz.

2.3.2 Visuell evozierte Potenziale

Als VEP bezeichnet man elektrische Aktivitäten der Großhirnrinde bzw. des visuellen Kortex (Beispielsignale siehe Bild 2.7), die in einem festen zeitlichen Bezug zu einem optischen Reiz stehen (Brigell 2001; Sanei and Chambers 2007).

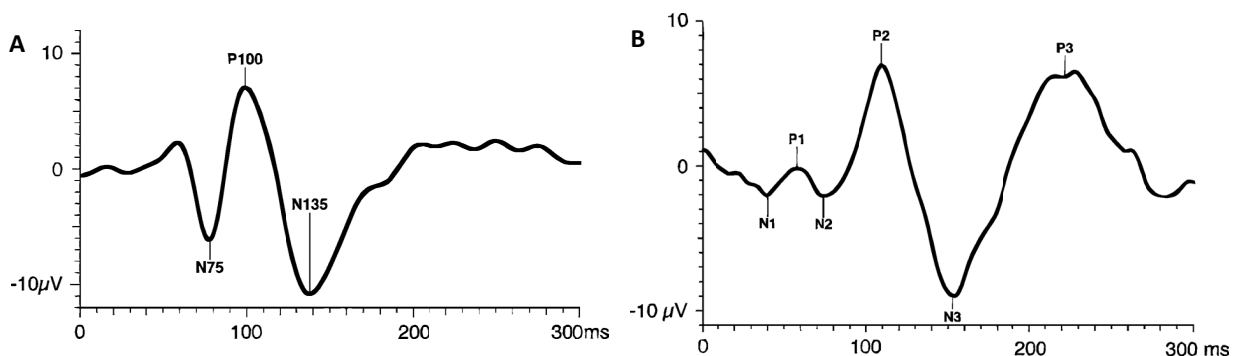


Bild 2.7: Beispiel eines Muster-Umkehr visuell evozierten Potenzials (A) und eines visuell evozierten Potenzials nach Blitz-Reizung (B) mit charakteristischen Punkten nach ISCEV Standard für klinische visuell evozierte Potenziale. Entnommen aus (Odom et al. 2009), Bild 2 und Bild 4 mit freundlicher Erlaubnis von Springer Science+Business Media (License Number: 2522570221823).

Die VEP besitzen mit $0,1 \mu\text{V}$ bis $20 \mu\text{V}$ eine relativ geringe Amplitude und werden in der Regel vom normalen EEG überlagert (Signal-Rausch-Abstand (SNR; engl. signal to noise ration) bis zu -60 dB) (Brigell 2001; Sanei and Chambers 2007). Aus diesem Grund ist zur Auswertung und Interpretation

eine entsprechende Signalvorverarbeitung bzw. eine mehrfache Wiederholung der Reizung mit anschließender reizsynchroner Mittelung (Averaging) notwendig (Sanei and Chambers 2007).

Um verschiedene Fragestellungen zu untersuchen bzw. bestimmte Teile des visuellen Systems zu adressieren, existieren eine Vielzahl von visuellen Stimulationsarten.

2.3.3 Visuelle Stimulationen

In der klinischen Routine und Forschung werden meist Musterreize, Blitzreize, Onset/Offset Reize, Flimmerreize oder Farbreize verwendet. Von der ISCEV wurden für die verschiedenen Untersuchungs- und Stimulationsparadigmen (VEP, ERG, multifokales ERG (mfERG), pERG) Mindeststandards und Richtlinien bezüglich der Reizeigenschaften und Messbedingungen definiert (siehe Kapitel 2.2.2) und als Richtlinien veröffentlicht. (Heckenlively and Arden 2006; Holder et al. 2007; Hood et al. 2008; Marmor et al. 2009; Odom et al. 2009).

Ein Überblick über die visuellen Stimulationsarten und -paradigmen sowie deren diagnostische Relevanz ist in (Heckenlively and Arden 2006) zu finden.

Entsprechend dem zu untersuchenden retinalen Areal können Ganzfeldstimulationen, Teilfeldstimulationen, multifokale Stimulationen oder monofokale kleinflächige Stimulationen erfolgen (Heckenlively and Arden 2006).

Für Ganzfeldreize werden meist Blitzlampen (Xenon-Gasentladungslampen) verwendet. Durch Farbfilter können dabei das Spektrum begrenzt sowie farbige Reize präsentiert werden. Kleinflächige Stimuli sind beispielsweise durch weiße oder farbige Leuchtdioden zu erreichen. Teilfeldstimulationen, multifokale Stimuli oder Musterreize werden zumeist mit einem Monitor (Cathode Ray Tube (CRT), Liquid Crystal Display (LCD)) erzeugt. Da diese mehrere, ansteuerbare Primärvalenzen (Grundfarben eines Farbraumes) besitzen, sind mit diesen Techniken ebenfalls farbige Reize darstellbar (Heckenlively and Arden 2006).

Um gezielte Farbkanalstimulationen durchzuführen, existieren verschiedene Methoden. Die Blau-auf-Gelb Perimetrie basiert auf einem farbigen Hintergrund, der die Empfindlichkeit zweier Zapfentypen reduzieren soll, wobei ein Stimulationsfeld den verbleibenden Typ erregt (Simunovic et al. 2004). Allerdings gelingt so lediglich eine teilweise isolierte S-Zapfen-Reizung. Zudem kann keine einfache Anpassung der Reize an verschiedene Zapfentypen sowie die Darstellung beliebiger farbangepasster Muster erfolgen.

Um beliebige Zapfen vollständig selektiv zu reizen, ist die Verwendung eines methodisch aufwändigeren Stimulationsprinzips nötig. Die SST (Estevez and Spekreijse 1974; Estevez and Spekreijse 1982) stellt ein solches Prinzip dar und erlaubt es, je nach Umsetzung, beide genannten Bedingungen zu erfüllen. Durch eine speziell angepasste Stimulationsfolge werden lediglich die zu

reizenden Sinneszelltypen aktiviert. Bei allen weiteren nicht zu reizenden Zelltypen, die der Stimulus jedoch ebenfalls erreicht, führt dieser nicht zu einer Aktivierung. Diese Zelltypen liefern keinen Beitrag am resultierenden Antwortsignal und werden als “silent” bezeichnet.

Es wurden bereits einige Stimulationsmethoden entwickelt, welche auf der SST basieren. Bei der Heterochromatic Flicker Photometry (HFP) muss der Patient zunächst einen individuellen, subjektiven Farbabgleich zwischen zwei Lichtquellen realisieren (Lee et al. 1988; Sawusch et al. 1987; Swanson et al. 1993). Der Abgleich erfolgt bei Frequenzen oberhalb von 30 Hz, die anschließende Stimulation bei Reizfrequenzen unterhalb von 5 Hz. Durch das unterschiedliche zeitliche Auflösungsvermögen der Zapfentypen, in Verbindung mit einem zusätzlichen Adaptationshintergrund, kann eine selektive Farbkanalstimulation erreicht werden. Eine beliebige und vollständig selektive Zapfenreizung, kann damit jedoch nicht erreicht werden. Weiterhin ist der subjektive Farbabgleich nachteilig. Er kann zu einer unvollständigen Zapfensubstitution führen. Zudem erhöht sich der Zeitbedarf aufgrund der Messungen und nötigen Wiederholungen, um einen signifikanten Farbabgleich zu erreichen.

Ein Wirkungsmodell-basierter SST Ansatz wird beispielsweise in den Arbeiten von Hood et al. (Hood et al. 2002) verwendet. Dabei bilden spezielle Zapfenempfindlichkeitskurven die Grundlage. Mittels dieser Kurven und des Emissionsspektrums eines Stimulators kann die absorbierte Quantenanzahl für jeden Zapfentyp berechnet werden. Somit besteht die Möglichkeit, eine Stimulationssequenz zu erstellen, bei der die absorbierte Quantenzahl aller nicht zu reizenden Zapfentypen konstant bleibt. Diese liefern somit keinen Beitrag am Antwortsignal. Dieser vorgestellten Methodik fehlt jedoch die Integration einer Verknüpfung des Modells mit anderen Farbräumen, in denen beispielsweise der verwendete Stimulator und dessen Stimulus charakterisiert sowie abgeglichen werden können.

Eine eigene Weiterentwicklung des SST Ansatzes zur farbkanalselektiven Zapfenreizung wird im Methodenkapitel (Kapitel 4.2) vorgestellt.

2.4 Grundlagen der Biosignalverarbeitung

2.4.1 Reizsynchrone Mittelung

Aufgrund des geringen SNR zwischen VEP und normalem EEG müssen Methoden der digitalen Signalverarbeitung angewendet werden, um das VEP aus dem EEG zu extrahieren. Erst dann sind eine Parametrisierung bzw. Analyse und Auswertung möglich.

Ein weit verbreitetes und etabliertes Verfahren zur SNR-Anhebung ist die reizsynchrone Mittelung (Averaging) entsprechend Gleichung (2.1) (Riedel et al. 2001).

$$\overline{s(t)} = \frac{1}{K} \sum_{i=1}^N s_i(t) \quad i=1,2,\dots,N \quad (2.1)$$

Dabei gilt die Annahme, dass die Signalform und -latenzen des Nutzsymbols $s(t)$ in jeder Reizantwort bzw. Segment N identisch, die Störungen normalverteilt und zeitlich invariant sowie Störungen und Nutzsignal voneinander statistisch unabhängig sind. Damit folgt das SNR theoretisch der Beziehung (2.2).

$$SNR \sim \sqrt{N} \quad (2.2)$$

In der Realität werden diese Forderungen meist nicht erfüllt, weshalb verschiedene Abwandlungen dieses Verfahrens entwickelt wurden (Riedel et al. 2001). Ein Beispiel ist die gewichtete Mittelung nach Gleichung (2.3) mit dem Wichtungsfaktor g .

$$\overline{s(t)} = \sum_{i=1}^N g_i \cdot s_i(t) \quad 0 \leq g_i \leq 1 \quad (2.3)$$

Das Averaging bietet häufig keine ausreichende SNR-Verbesserung, da viele Störsignale periodisch auftreten oder einige Anteile des spontanen EEG mit dem VEP gekoppelt sind. Zudem variiert die Signalform und -latenz des Nutzsymbols mit jeder Wiederholung. Ein weiteres Problem stellt die Forderung nach einer möglichst hohen Anzahl an Wiederholungen dar, die konträr zur Forderung nach geringer Messzeit und Patientenbelastung steht.

2.4.2 Template-Matching

Durch die Anwendung von Artefaktdetektoren in den einzelnen Signalsegmenten können Störungen effektiv erkannt und eliminiert werden. Dazu stehen u. a. Schwellwertdetektoren oder Template-Matching Verfahren zur Verfügung. Feste oder adaptive Schwellwerte erfassen große bzw. anormale Amplitudenausschläge, erkennen jedoch keine Störungen im Bereich des Nutzsymbols. Typische Störsymbolformen können mittels Template-Matching detektiert werden. Dafür muss aber ein entsprechendes a priori Wissen zur Erstellung der entsprechenden Stör-Templates vorhanden sein. Zudem kann nur im geringen Maße auf Veränderungen der Störung reagiert werden (Sporckmann 1996).

2.4.3 Filterung

Eine weitere Möglichkeit ist die SNR-Anhebung mittels frequenzbasierter Filterung (Tiefpass, Hochpass, Bandpass), was jedoch ebenfalls a priori Information über das zu erwartende Nutzband und Störband erfordert (Oppenheim et al. 1999). Dazu sind eine Transformation der Signale z. B. mittels Schneller-Fourier-Transformation (FFT; engl. Fast Fourier Transform) sowie die Spezifikation des Filters im Frequenzraum üblich (Oppenheim et al. 1999). Prinzipiell existieren zwei verschiedene Filtertypen: Filter mit endlicher Impulsantwort (FIR; engl. Finite Impulse Response) und Filter mit

unendlicher Impulsantwort (IIR; engl. Infinite Impulse Response). FIR Filter besitzen einen linearen Phasengang und somit eine konstante Gruppenlaufzeit. IIR Filter sind rückgekoppelte Filter mit nichtlinearem Phasengang. Damit ist die erforderliche Ordnung, um eine gleiche Filtergüte wie FIR Filter zu erreichen, geringer bzw. sind höhere Filtergüten erreichbar (Oppenheim et al. 1999). Eine Filterung im Bereich des Nutzsignals verbietet sich, da damit auch Nutzsignalanteile verloren gingen. Alternativ zur konventionellen Filterung kann die Methode der adaptiven Filterung (ANC; engl. Adaptive Noise Cancelation) genutzt werden (Haykin 2002; Widrow et al. 1975). Dabei wird ein Referenzsignal der Messumgebung simultan zum EEG aufgenommen, wobei so das Rauschreferenzsignal mit den gleichen Umgebungsstörungen wie das EEG-Signal kontaminiert wird. Der ANC-Algorithmus trennt auf der Basis der Korrelation die Störungen von den Nutzsignalanteilen (Haykin 2002). Durch Filterung mit konventionellen bzw. ANC-Filtern werden jedoch auch Nutzsignalanteile unterdrückt und somit der Schätzwert des Nutzsignals verfälscht. ANC-Filter benötigen weiterhin eine Adaptionszeit und sind nur für kontinuierliche Störungen sinnvoll anwendbar (Widrow et al. 1975). Weiterhin ist eine Entfernung von Störungen, welche im Spektralband des Nutzsignals liegen, problematisch. Darum sollte man von einer Filterung im Spektralbereich des Nutzsignals absehen.

2.4.4 Wavelettransformation

Die Zerlegung von Signalen in Signalkomponenten ist eine weitere Möglichkeit, um Artefakte zu erkennen und damit bei der Rekonstruktion des Signals zu eliminieren. Dabei können die Eigenschaften einzelner Komponenten zugleich zur Parametrisierung verwendet werden.

Die Wavelettransformation ist eine Methode zur Zeit-Frequenz-Transformation, bei welcher die Signale in einen anderen Merkmalsraum abgebildet werden. Die Transformationsmatrix wird aus einer bestimmten Klasse von zeitlich lokalisierten Basisfunktionen (Wavelets) gewählt (Mallat 1999). Diese liefern einen endlichen Beitrag in der Zeit- und Frequenzebene und erlauben es deshalb Frequenzänderungen über die Zeit zu erkennen. Dazu erfolgt eine Verschiebung und Skalierung der Wavelets, mit welchen das Signal verglichen wird (Hlawatsch and Auger 2008; Mallat 1999). Durch die Skalierungsparameter wird eine Diskretisierung der Waveletfunktion vorgenommen. Die Wavelettransformation besitzt somit eine Bandpass-Charakteristik. Durch die entsprechende Filterung entstehen Frequenzbereiche mit oberer (f_{GO}) und unterer (f_{GU}) Grenzfrequenz, welche durch die Detaillevel (d_w) beschrieben werden. Die Grenzfrequenzen können durch Gleichung (2.4) bestimmt werden (Mallat 1999).

$$f_{GO} = \frac{f_a}{2^{d_w}}; \quad f_{GU} = \frac{f_a}{2^{d_w+1}} \quad (2.4)$$

Allerdings kann auch bei der Wavelettransformation ein Ereignis nicht gleichzeitig beliebig genau in Zeit und Frequenz aufgelöst werden. Bei höheren Frequenzen kann eine bessere zeitliche Auflösung,

bei niedrigen Frequenzen eine bessere Frequenzauflösung aber schlechtere Zeitauflösung, erreicht werden (Hlawatsch and Auger 2008).

Die Walsh-Hadamard Transformation ist als orthogonale, reelle Transformation der Wavelettransformation ähnlich und dient ebenfalls zur Zerlegung von Signalen. Der Unterschied besteht in den verwendeten Basisfunktionen. Diese nehmen bei der Walsh-Hadamard-Transformation nur Werte von "1" und "-1" an und basieren auf den Walsh-Funktionen (Beauchamp 1984).

2.4.5 Hauptkomponentenanalyse

Die Hauptkomponentenanalyse (PCA; engl. Principal Component Analysis) zählt zu den Verfahren der multivariaten Statistik und wird klassisch zur Dimensionsreduktion angewendet. Dabei ist die Transformationsmatrix von den Daten und der Optimierung eines Kriteriums zur Beschreibung der Daten abhängig. Das Ziel ist dabei, die Information, die in der Menge der unabhängigen Variablen enthalten ist, mit möglichst wenigen neuen Variablen zu beschreiben und dabei möglichst viel der Gesamtvarianz der Daten zu erklären. Die PCA ist eine orthogonale Transformation, bei der eine Verschiebung und Drehung des ursprünglichen Koordinatensystems durchgeführt wird. Die Hauptachse weist dann in Richtung der größten Streuung. Die zweite dazu orthogonale Hauptachse erklärt den nächst geringeren Varianzanteil (siehe Bild 2.8) (Jackson 1991; Pearson 1901).

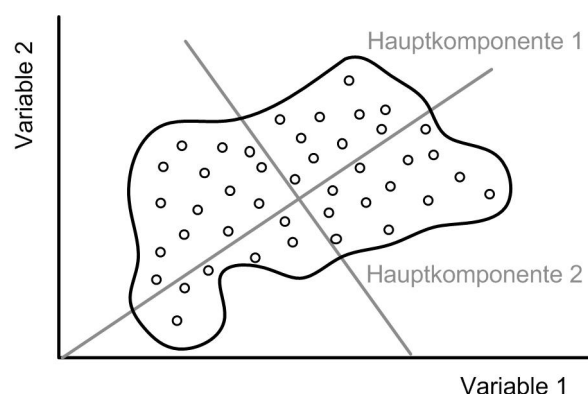


Bild 2.8: Prinzip der Hauptkomponentenanalyse: Transformation des Koordinatensystems entsprechend der Varianz der Daten.

2.4.6 Matching Pursuit Algorithmus

Das Matching Pursuit Verfahren (MP) ist ähnlich der Wavelettransformation ebenfalls eine Methode zur Zerlegung von Signalen mittels Basisfunktionen (Gratkowski et al. 2008). Die Daten werden durch ein Set von redundanten Basisfunktionen (Atome, meist Gabor Funktionen) approximiert. Das Set von Basisfunktionen besitzt dabei eine orthogonale Basis. Die Zerlegung des Gesamtsignals erfolgt durch einen iterativen Prozess (siehe Bild 2.9), bei dem in jedem Schritt die Energie jeder Projektion maximiert wird (Gratkowski et al. 2008; Mallat and Zhang 1993).

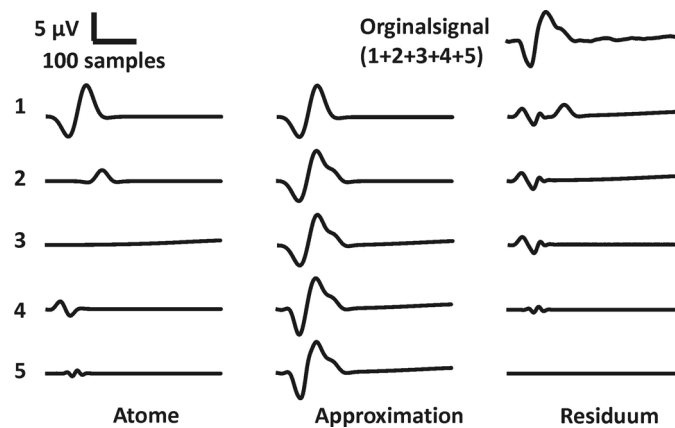


Bild 2.9: Iterative Zerlegung eines Signals mittels des Matching Pursuit Algorithmus durch einzelne Atome (links). Die Approximation aus den einzelnen Atomen (mittig) sowie das Residuum (rechts) sind für jeden Zerlegungsschritt dargestellt.

Die größten Vorteile des Verfahrens sind die eindeutige Beschreibung bzw. Parametrisierung der Atome sowie die lokale Bestimmung der Energiedichte in der Zeit-Frequenz-Ebene. Damit kann das Problem der Abstimmung der Zeitauflösung bzw. Frequenzauflösung, wie es z. B. bei der Waveletzerlegung besteht, umgangen werden. Der Nachteil des Verfahrens ist der enorme Rechenaufwand, der durch das zu bestimmende, große, redundante Set von Basisfunktionen und aufgrund des iterativen Vergleichsprozesses entsteht.

2.5 Verfahren zur Klassifizierung

2.5.1 Naiver Bayes Klassifikator

Der Bayes Klassifikator ist aus dem Bayes Theorem (Bayes 1958) hergeleitet und gilt als Grundlage für verschiedene Klassifikatoren. Das Prinzip besteht in der Zuordnung von Merkmalen zu derjenigen Klasse, zu der es mit der höchsten Wahrscheinlichkeit gehört. Dabei wird die Fehlerwahrscheinlichkeit minimiert (Agresti 2002). Die Klassen werden durch eine Wahrscheinlichkeitsdichte beschrieben. Die Schätzung dieser Verteilungsdichte erfolgt anhand von Trainingsdaten. Der Naive Bayes Klassifikator (NBK) geht von der Unabhängigkeit zwischen den Merkmalen aus und erzielt in der Regel gute Ergebnisse, wenn keine Kollinearität zwischen den Daten besteht (Webb 2002).

2.5.2 Lineare Diskriminanzanalyse

Die lineare Diskriminanzanalyse (LDA) ergibt sich aus dem Bayes-Theorem und beruht auf der Schätzung von Wahrscheinlichkeitsdichten der Datenverteilungen (Backhaus et al. 2008; Webb 2002). Daraus ergeben sich verschiedene Diskriminanzfunktionen (Bild 2.10). Auf Grundlage dieser Trennfunktionen soll der Beobachtungsvektor, dessen Klassenzugehörigkeit nicht bekannt ist, einer Gruppe zugeordnet werden. Dabei werden die Gruppenunterschiede bezüglich der Merkmale analysiert. Die lineare Diskriminanzfunktion ist die einfachste Struktur zur Trennung von Gruppen. Als

Einschränkung ist die Gruppengröße zu beachten. Für stabile Modelle sollten nicht mehr Gruppen als Merkmale existieren und die Gruppengröße ausreichend gewählt werden (Webb 2002).

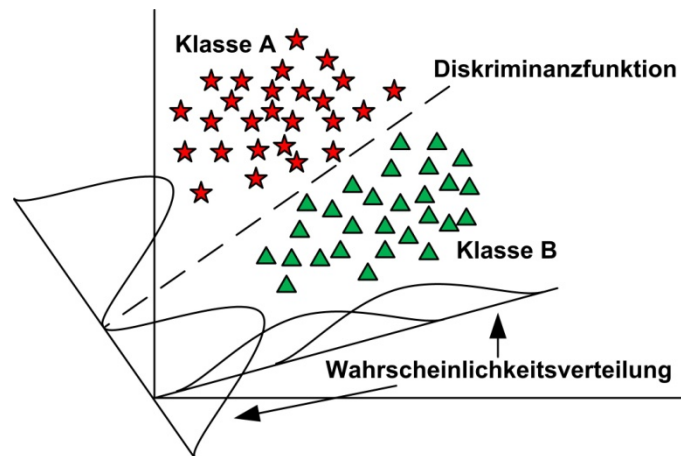


Bild 2.10: Prinzip der linearen Diskriminanzanalyse. Auf Basis der Wahrscheinlichkeitsverteilung der Daten wird die Diskriminanzfunktion gebildet.

2.5.3 Binäre logistische Regression

Bei der logistischen Regression wird ähnlich der linearen Regression eine Gleichung gesucht, die den Zusammenhang zwischen einer abhängigen und mehreren unabhängigen Variablen darstellt. Zudem soll damit die Wahrscheinlichkeit der Zugehörigkeit der abhängigen Variablen zu einer Kategorie beschrieben werden. Durch die Anwendung einer logistischen Funktion kann die lineare Regressionsgerade in einen nichtlinearen Verlauf transformiert werden (Agresti 2002; Backhaus et al. 2008; Bewick et al. 2005).

Die lineare Regressionsanalyse folgt Gleichung (2.5).

$$z = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \beta_3 x_3 + \dots + \beta_k x_k + \text{Fehlerterm} \quad (2.5)$$

Dabei ist β_0 eine Konstante, und β_1 bis β_k sind die Regressionskoeffizienten der Variablen x . Die Daten können dann mit Hilfe der logistischen Funktion (2.6) approximiert werden. Die logistische Funktion entspricht der Wahrscheinlichkeitsfunktion $f(z)$ (Agresti 2002; Backhaus et al. 2008).

$$f(z) = \frac{1}{1 + e^{-z}} \quad (2.6)$$

Der Vorteil der logistischen Funktion besteht in der Transformation von Eingangswerten von $-\infty$ bis ∞ in den Wertebereich von 0 bis 1 (Bewick et al. 2005). Für sie gilt also nicht, dass eine Veränderung der unabhängigen Variable stets eine proportionale Veränderung der abhängigen Variable bewirkt. Eine Entscheidung kann dann über einen Schwellwert erfolgen (Gleichung (2.7)).

$$y = \begin{cases} 1 & \forall f(z) \geq 0,5 \\ 0 & \forall f(z) < 0,5 \end{cases} \quad (2.7)$$

Die binäre logistische Regression bietet den Vorteil, dass keine Annahmen über die Verteilung der Prädiktorvariablen erfüllt sein müssen, sodass die Verwendung von metrischen und kategorialen Variablen möglich ist (Agresti 2002; Bewick et al. 2005).

2.5.4 K-Nearest Neighbor Klassifikation

Die K-Nearest Neighbor Klassifikation (KNN) ist ein „lazy learning“ Algorithmus, der jedoch sehr effizient ist. Bei dieser Klassifikationsmethode wird die Ähnlichkeit von Merkmalen in einem bestimmten Umgebungsbereich untersucht. Dabei erhält das zu klassifizierende Merkmal die Zuordnung, die sich aus der Mehrheitsentscheidung der Klasse der Nachbarn ergibt (Bild 2.11). Die Nachbarn, die zur Entscheidung herangezogen werden, können über verschiedene Abstandsmaße (z. B. Euklidischer Abstand, Manhattan Distanz usw.) bestimmt werden (Webb 2002).

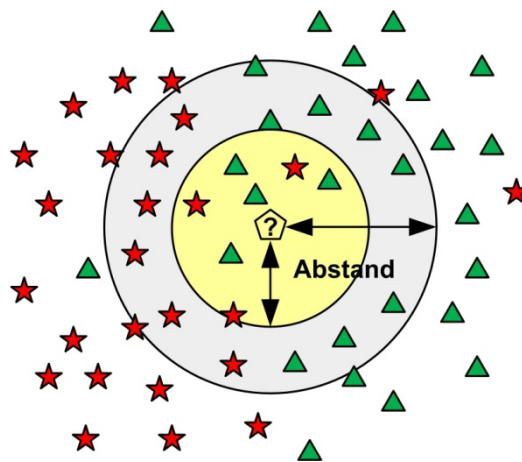


Bild 2.11: Prinzip der K-Nearest Neighbor Klassifikation. Bestimmung der Klassenzugehörigkeit aufgrund der Klassenzugehörigkeit der Mehrzahl der Nachbarn in einer bestimmten Umgebung.

Die KNN ist bei großen Trainingsmengen sehr genau, jedoch ist die Testphase proportional zur Größe der Trainingsmenge. Damit ist die KNN bei sehr großen Trainingsmengen nicht effizient.

2.5.5 Support Vector Machine

Die Support Vector Machine (SVM) zählt zu den „large-margin classifiers“. Es handelt sich dabei um eine Vektorraum-basierte Methode. Dabei werden die Merkmale, unter der Bedingung eines möglichst breiten, freien Bereichs (ϵ) um die Klassengrenzen, in zwei Klassen getrennt. Dieses Prinzip ist auch auf nichtlineare bzw. Mehrklassenprobleme übertragbar (Manning et al. 2008; Webb 2002).

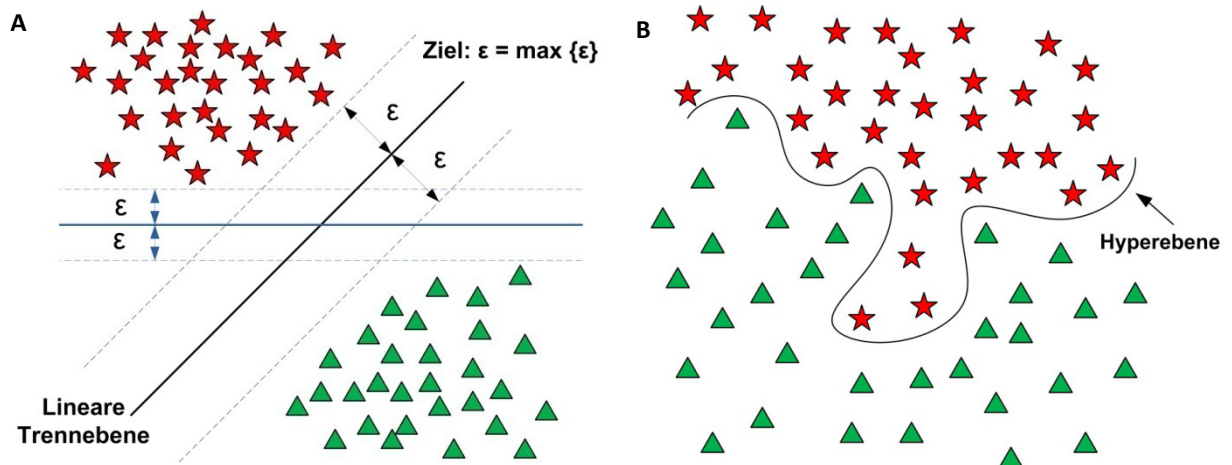


Bild 2.12: Support Vector Machine zur Trennung von zwei Klassen. Ziel ist den freien Bereich um die Klassengrenzen (ϵ) zu maximieren. Lineare Trennung im niederdimensionalen Fall (A) und Trennung mittels nichtlinearer Hyperebene nach Transformation (B).

Da jedes Objekt durch einen Vektor im Vektorraum dargestellt werden kann, ist das Ziel der SVM, anhand von bekannten Trainingsdaten, in diesen Raum eine Hyperebene als Trennebene einzupassen. Der Abstand zwischen den nächstliegenden Vektoren und der Trennebene wird dabei maximiert (Bild 2.12 A). Klassen, die sich nicht linear mit einer Ebene trennen lassen, können mittels einer Kernel-Transformation in einen höherdimensionalen Raum transformiert werden. Dort kann eine lineare Trennung erfolgen. Bei der Rücktransformation der linearen Hyperebene wird im niederdimensionalen Raum daraus eine nichtlineare Hyperfläche, die die beiden Klassen trennt (Bild 2.12 B) (Manning et al. 2008; Webb 2002).

3 Zielstellung

Derzeit existieren verschiedene Verfahren zur Untersuchung des visuellen Systems bezüglich einer Glaukomerkrankung. Diese sind jedoch zumeist subjektive Untersuchungsmethoden. Andere bekannte Verfahren sind in ihrer Aussagekraft begrenzt sensitiv bzw. werden aktuell auf ihr Potenzial zur Frühdiagnostik untersucht.

Die Auswertung elektrophysiologischer Signale zur Glaukomdiagnostik beruht bislang fast ausschließlich auf Parametern im Zeitbereich (Latenzen und Amplituden). Bisher ist noch keine umfassende Parametrisierung und Untersuchung zum Wert bzw. der Aussagekraft elektrophysiologischer Antwortsignale auf eine modellbasierte, farbkanal selektive SST Stimulation bekannt. Auch die Nutzung SST-basierter VEP für die Klassifikation bzw. die Anwendung verschiedener Klassifikationsverfahren zur Glaukomdiagnostik wurden noch nicht umfassend untersucht.

In dieser Arbeit soll geprüft werden, inwiefern eine objektive Diagnose farbkanalassoziierter Erkrankungen wie beispielsweise des Glaukoms auf Basis der farbkanal selektiven Stimulation und der Auswertung der entsprechenden elektrophysiologischen Reizantwortsignale im EEG möglich ist. Dazu wird eine neuartige, modellbasierte Stimulationstechnik zur farbkanal selektiven Reizung des Sehsinns verwendet. Diese bietet die Möglichkeit der Untersuchung einzelner Farbkanäle mit frei konfigurierbaren Stimuli.

Für eine objektive Untersuchung des Sehsinns, speziell zur Erkennung von Glaukomerkrankungen bzw. Glaukomfrühdiagnostik, sollen die kortikalen Reizantwortsignale auf die farbkanal selektive Reizung ausgewertet werden. Ein Ziel der Arbeit besteht folglich in der Erstellung und Umsetzung eines methodischen Konzepts zur objektiven Untersuchung und Bewertung des visuellen Systems. Dies beinhaltet, neben der Stimulation, eine geeignete Vorverarbeitung der gemessenen EEG-Daten. Zudem müssen aus den gewonnenen VEP entsprechende aussagekräftige Merkmale extrahiert werden. Für diese Parametrisierung soll die Entwicklung und Anpassung verschiedener Methoden erfolgen, um einen möglichst optimalen Merkmalsatz zu generieren.

Die Parameter sollen weiter mittels Klassifikationsverfahren auf ihre Eignung zur Erkennung der Reizantwortsignale spezieller Farbverarbeitungs Kanäle und auf ihre Eignung zur Erkennung von Glaukomerkrankungen bzw. zur Glaukomfrühdiagnostik untersucht werden. Die Untersuchung verschiedener Klassifikationsverfahren hinsichtlich ihrer Qualität zur Erkennung und Diagnose von Glaukomerkrankungen soll dabei ebenso geprüft werden. Für eine Beurteilung der Klassifikationsergebnisse muss weiterhin eine entsprechende Systemevaluation vorgenommen werden.

4 Methodische Umsetzung

4.1 Studiendesign

Im Rahmen dieser Arbeit wurden 141 Testpersonen (39 Glaukompatienten und 102 gesunde Probanden) am AugenZentrum Siegburg und am Institut für Biomedizinische Technik und Informatik der Technischen Universität Ilmenau untersucht. Alle Personen wurden über den Inhalt der Studie aufgeklärt und ärztlich vordiagnostiziert. Die Gesamtpopulation wurde entsprechend der Erkrankungen und der Altersstruktur für die verschiedenen Analysen in Teilpopulationen unterteilt (Bild 4.1).

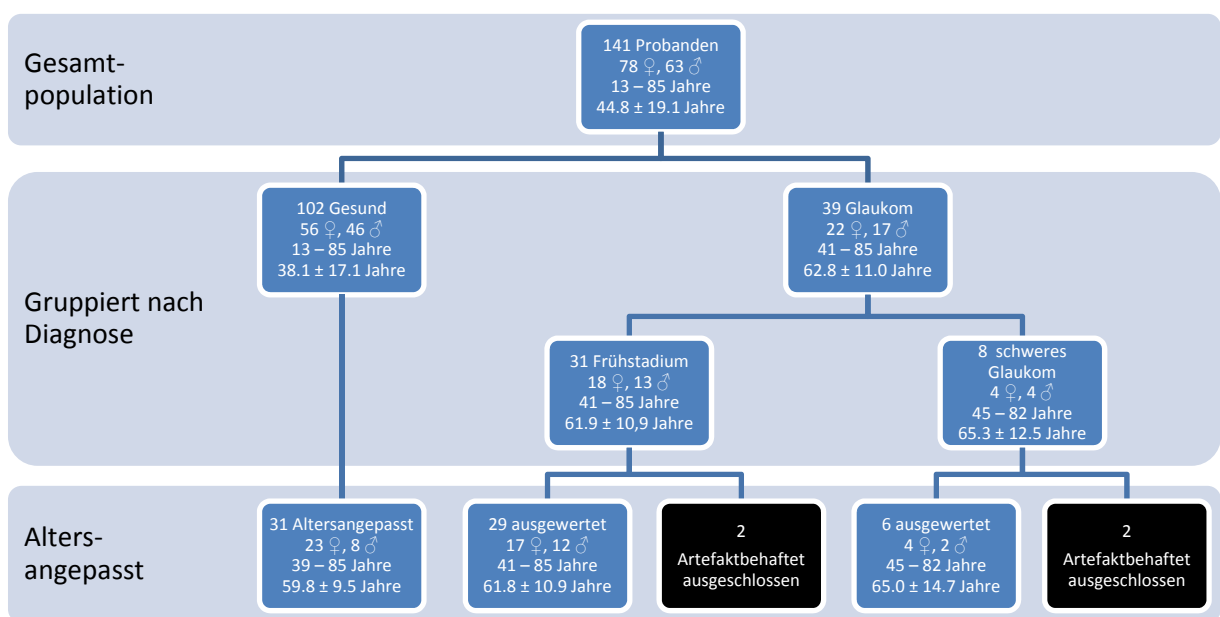


Bild 4.1: Zusammenfassung der untersuchten gesunden Probanden und Glaukompatienten. Dargestellt sind die Anzahl und die Zusammensetzung (Anzahl, Alter und Geschlecht) der Personen in den Untergruppen.

Die 102 gesunden untersuchten Probanden (Bild 4.1) hatten keine relevanten Erkrankungen des visuellen Systems bzw. Farbsehstörungen. Optische Defizite wurden mit vorhandenen Sehhilfen ausgeglichen. Die Probanden besaßen einen Visus zwischen 0,8 und 1,0, einen intraokularen Druck geringer als 21 mmHg und ein normales Gesichtsfeld.

Weiterhin wurden 39 Glaukompatienten (Bild 4.1) in gleicher Weise untersucht. Nach ärztlicher Vordiagnose wurden diese in zwei Untergruppen (Frühstadium und schwerer Glaukomschaden) unterteilt. Die Glaukompatienten wiesen einen intraokularen Druck höher als 21 mmHg auf, der medikamentös reguliert bzw. normalisiert wurde. Die Gruppe der Glaukompatienten im Frühstadium (GK) bestand aus 29 Patienten (Bild 4.1) mit einem Visus zwischen 0,6 und 1,0. Die Gesichtsfelduntersuchungen zeigten Gebiete mit milden und moderaten Sensitivitätsverlusten, jedoch keine absoluten Skotome. Bei den 6 Patienten (Bild 4.1) mit schwerem Glaukomschaden (sGK) wurden absolute

Skotome (Bjerrum Skotom (BS), konzentrische Einengungen (KE)) im Gesichtsfeld des rechten (OD; lat. oculus dexter) bzw. linken Auges (OS; lat. oculus sinister) festgestellt (siehe Tabelle 4.1).

Tabelle 4.1: Diagnose des rechten (OD) bzw. linken Auges (OS) der Patienten mit schwerem Glaukomschaden (Bjerrum Skotom (BS), konzentrische Einengungen (KE)).

	Patient 110		Patient 129		Patient 140		Patient 144		Patient 175		Patient 176	
	OS	OD	OS	OD	OS	OD	OS	OD	OS	OD	OS	OD
Diagnose	BS	Arte-fakt	BS	BS	BS	Arte-fakt	KE	KE	BS	BS	BS	BS

Entsprechend der Altersstruktur der Glaukomgruppen (GK, sGK) wurde eine altersangepasste Gruppe gesunder Probanden (aP) etwa gleicher Größe (31 gesunde Probanden) gebildet (Bild 4.1), um die Untersuchungs- und Analyseergebnisse der gesunde Probanden und Glaukompatienten vergleichen zu können.

Für acht Probanden wurden wiederholende Reproduzierbarkeitsmessungen vorgenommen. Zudem erfolgten anhand der Probandenpopulation umfangreiche Untersuchungen bezüglich verschiedener Einflussfaktoren und Abhängigkeiten. Es wurden Untersuchungen zur Altersabhängigkeit der Reizantwortsignale bzw. der Parameter vorgenommen, da diese bei inhomogenen Gruppen zu Fehlinterpretationen der Ergebnisse führen können. Desweiteren erfolgte ein Intraokularvergleich, um die Unabhängigkeit der Ergebnisse vom untersuchten Auge zu gewährleisten. Der Einfluss der applizierten Stimulationsreihenfolge wurde ebenfalls geprüft. Um diese Einflüsse generell auszuschließen, wurde ein symmetrisches Experimentdesign bezüglich der Stimulationsreihenfolge und des untersuchten Auges verwendet. Das rechte und linke Auge wurde sequentiell untersucht, wobei das ungetestete Auge mit einer Augenklappe verdeckt war.

Generell wurden bei den Testpersonen beide Augen einer Blau-Kanal (BK) Stimulation und einer Rot-Grün-Kanal (RGK) Stimulation unterzogen. Damit wurden vier Aufnahmen für jede Personen gewonnen. Bei einigen Messungen traten jedoch erhebliche technische und biologische Artefakte auf. Aus diesem Grund mussten einige Aufnahmen von der weiteren Auswertung ausgeschlossen werden (siehe Kapitel 4.4).

Für die grundlegende Bestimmung von Eigenschaften der Reizantwortsignale und die Berechnung einiger Parameter waren Referenzsignale nötig (siehe Kapitel 4.5). Die Bestimmung dieser erfolgte durch die Berechnung des Grand Average (GA) durch die Mittelung aller gemessenen VEP der Personen der entsprechenden Teilpopulation.

Zur Untersuchungen der Trennbarkeit und Erkennung bzw. Klassifikation der einzelnen Gruppen wurden für die verschiedenen Fragestellungen entsprechende Vergleichsgruppen zusammengestellt. Die Analyse der Möglichkeiten zur Klassifikation und Erkennung der BK bzw. RGK Antwortsignale fand anhand der Messungen aller gesunden Probanden statt. Dabei konnte eine umfangreiche Datenbasis

(102 gesunde Probanden) verwendet werden. Untersuchungen zur Glaukomerkrankung erfolgten auf Grundlage der sGK-Patienten und der aP. Aussagen bezüglich der Früherkennung von Glaukomerkrankungen erfolgten auf Basis der aP und GK. Dabei wurden bei der Analyse der GK und sGK mit den aP sowohl die BK als auch die RGK Antworten berücksichtigt.

Die Verarbeitung, Auswertung und Analyse der EEG-Daten erfolgte mittels der Software MATLAB (The MathWorks, Natick, MA, USA). Bei einigen statistischen Untersuchungen wurde die Software SPSS (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) verwendet.

4.2 Stimulationsmethodik und -technik

Auf Basis der SST-Stimulation ist eine beliebige und vollständig selektive Zapfenreizung möglich (Estevez and Spekreijse 1974; Estevez and Spekreijse 1982). Grundlage des SST-Prinzips sind metamere Farben. Bei Farbwechseln und damit verbundenen wechselnden spektralen Verteilungsfunktionen während einer Stimulation können mit metameren Farben gleiche Aktivierungen für einzelne Sehsinneszelltypen erzeugt werden. Dies ist notwendig, damit bestimmte Zapfentypen keinem Aktivierungsunterschied ausgesetzt werden, während Zapfen, die einen anderen spektralen Empfindlichkeitsbereich haben, eine Stimulation erfahren. Diese Farbwechsel müssen im Bezug auf ihre Wirkung auf der physiologischen Ebene, also im Hinblick auf die Aktivierung der einzelnen Zapfen, optimiert werden. In Bild 4.2 ist das grundlegende Prinzip einer SST-Flash-Stimulation anhand der relativen Empfindlichkeit eines theoretischen Zwei-Zapfen-Systems gezeigt.

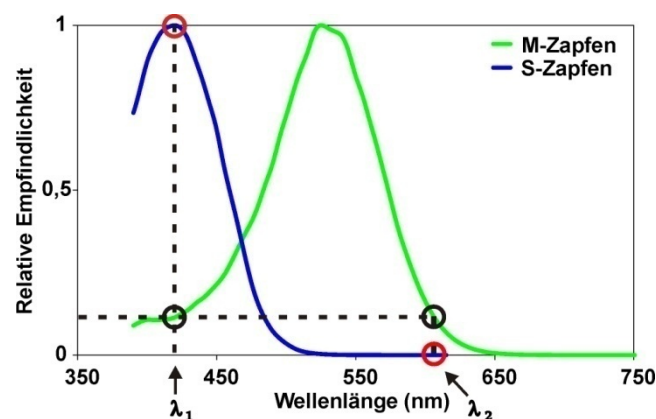


Bild 4.2: Prinzip der SST-Stimulation am theoretischen Zwei-Zapfen-Auge. Bei einem Wechsel zwischen den Zuständen λ_1 und λ_2 erfahren die S-Zapfen einen maximalen Aktivierungshub (rote Kreise), während die Aktivierung der M-Zapfen konstant ist (schwarze Kreise).

Die spektrale Reizfunktion ist durch zwei monochromatische Zustände λ_1 und λ_2 gegeben. Beim Wechsel dieser Zustände liegt für die S-Zapfen ein maximaler Empfindlichkeitsunterschied vor, für den grünen Farbkanal ergibt sich kein Empfindlichkeitsunterschied. Die effektive Reizung der M-Zapfen und deren Beitrag zum VEP ist somit Null (= Silent Substitution), der Beitrag der S-Zapfen hingegen maximal.

Dieses Prinzip wurde in eigenen Arbeiten weiterentwickelt (Bessler et al. 2005; Klee et al. 2005). Für eine Präsentation beliebiger farbiger Reize sowie die freie Wahl der Form und eine freie Skalierbarkeit der Stimuli, wurde die Ansteuerung des Stimulators mittels Rechner bzw. Grafikkarte (z. B. 8 bit VGA) in das Modell integriert.

Die technischen RGB-Farbwerte (Rot-Grün-Blau) werden dazu in Standardfarbwerte des XYZ-Raumes transformiert (Lang 1995). Der XYZ-Raum ermöglicht beispielsweise die direkte Bestimmung von Farbart, Farbort des Weißwertes. Eine Kalibrierung der Stimulatorfarben sowie der Abgleich auf eine Normlichtart sind ebenfalls möglich. Für die Transformation vom XYZ-Raum in den physiologischen LMS-Raum existieren ebenfalls Transformationsmatrizen. Durch den gewählten Ansatz von Hunt (Hunt 1995) kann die Wirkung in der physiologische Ebene der Zapfen (LMS-Raum) bestimmt werden. Damit ist für jeden durch den Stimulator präsentierten Reiz auch eine Berechnung der Menge an absorbierte Strahlung (Quantenabsorption) pro Flächeneinheit und Zapfentyp der Retina, also der Aktivierung, möglich.

Die Stimulationssequenzen wurden für das LCD Myrica V30-1 (Fujitsu Siemens, München, Deutschland) berechnet. Der Stimulator wurde mit der nativen Auflösung (1280 x 768 Pixel) und Bildwiederholungsrate von 60 Hz betrieben und mittels Spektrometer CAS 140B (Instruments Systems, München, Deutschland) auf die Farbwertanteile $x = 0,33$ und $y = 0,33$ angepasst. Die spektrale Verteilung sowie die zeitliche Konstanz der Emissionsspektren der blauen, roten und grünen Farbkanäle des Displays wurden ebenfalls mit dem Spektrometer bestimmt. Eine Gamma-Korrektur erfolgte durch die Bestimmung der charakteristischen Gamma-Kennlinie des Systems. Die nach den Anpassungen vorhandenen Intensitäten betrugen für die einzelnen Farbkanäle 117 cd/m^2 (rot), 282 cd/m^2 (grün) und 47 cd/m^2 (blau). Für den gewählten Stimulator ergaben sich für die Transformation vom technischen RGB in den XYZ-Raum bzw. vom XYZ in den physiologischen LMS-Raum die folgenden Transformationsmatrizen TF (4.1).

$$TF_{\text{RGB} \rightarrow \text{XYZ}} = \begin{bmatrix} 0,54 & 0,30 & 0,16 \\ 0,28 & 0,60 & 0,12 \\ 0,02 & 0,12 & 0,87 \end{bmatrix} \quad TF_{\text{XYZ} \rightarrow \text{LMS}} = \begin{bmatrix} 0,39 & 0,69 & -0,08 \\ -0,23 & 1,18 & 0,05 \\ 0,00 & 0,00 & 1,00 \end{bmatrix} \quad (4.1)$$

Die Verifikation der Bildwiederholungsrate des Stimulators erfolgte mittels BPX 65 PIN-Diode (Siemens, München, Deutschland), TDS 3045 Digitalspeicheroszilloskop (Tektronix, Beaverton, OR, USA) und einer 30 Hz Schwarz-Weiß-Sequenz. Diese Sequenz wurde vom, mit dem Stimulator verbundenen, Stimulationssystem THERA PRAX (neuroConn GmbH, Ilmenau, Deutschland) generiert. Die Analyse der elektrooptischen Schaltzeiten und Eigenschaften, die sich aufgrund der verschiedenen Farbkombinationen der Stimulationssequenzen ergeben, erfolgte ebenfalls mit diesem Aufbau. Die Bildaufbauzeit der S-Zapfen-Stimulation betrug 6,2 ms, die der L/M-Zapfen-

Stimulation 5,4 ms. Weiterhin wurde der Zeitversatz zwischen dem Reizbefehl an der Stimulations-einheit und der tatsächlichen Darstellung am Display mittels Fotodiode und Referenztriggersignal der Stimulationseinheit bestimmt. Der Versatz betrug 7 ms. Diese Zeitdifferenzen wurden im EEG-Signal entsprechend korrigiert.

Eine Überprüfung der Konstanz der Leuchtdichte erfolgte mittels Spektroradiometer Specbos 1201 (JETI Technische Instrumente, Jena, Deutschland) und ergab eine Leuchtdichteabhängigkeit des Stimulators von der Einschaltzeit. Um diesen Einfluss zu mindern, wurde eine Totzeit zur Stabilisierung der Systemeigenschaften von mindestens 30 min vom Einschaltzeitpunkt bis zu Beginn der Untersuchungen eingehalten. Damit konnten maximale Leuchtdichteunterschiede von 2 % garantiert werden.

Dieses Spektroradiometer wurde auch für die Überprüfung der Winkelabhängigkeit der Leuchtdichte des Stimulators verwendet. Es wurde ein goniometrischer Messplatz realisiert (siehe Bild 4.3), wodurch Messungen und Rückschlüsse auf die Farbkonstanz der Stimulation möglich waren.



Bild 4.3: Aufbau des goniometrischen Messplatzes zur Bestimmung der Winkelabhängigkeit der Leuchtdichte eines Stimulators.

Zur Bestimmung der Winkelabhängigkeit wurde die Leuchtdichte der Primärvalenzen in Abhängigkeit vom Betrachtungswinkel in horizontaler und vertikaler Richtung untersucht (Bild 4.4). In horizontaler Richtung nimmt die Leuchtdichte im Stimulusbereich um 2 % für den roten und grünen und um 1 % für den blauen Farbkanal ab. Im vertikalen Bereich sind Abnahmen von 4 % für Rot und Grün bzw. 3 % für Blau zu beobachten. In beiden Fällen ist zu erkennen, dass bei der verwendeten Stimulusgröße die Leuchtdichte über den Betrachtungswinkel als auch über die Primärvalenzen nahezu konstant war und damit die Winkelabhängigkeit zu vernachlässigen ist.

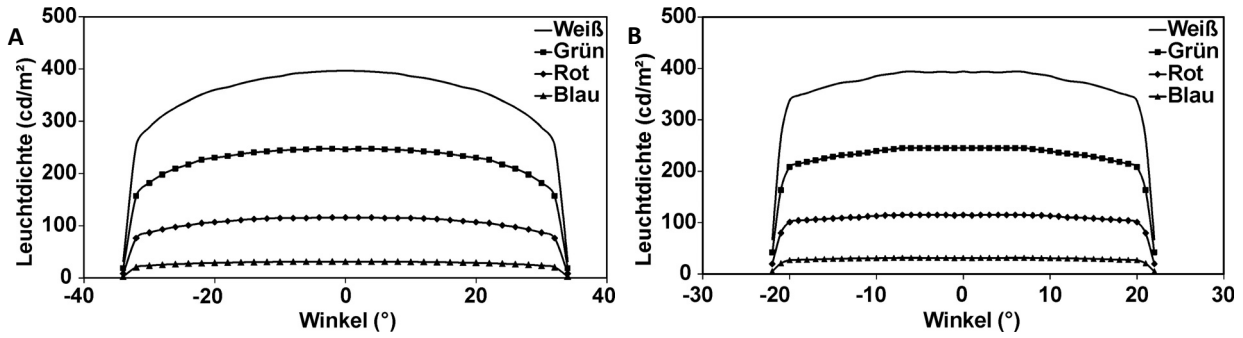


Bild 4.4: Leuchtdichte des Stimulators in Abhängigkeit vom horizontalen (A) und vertikalen (B) Betrachtungswinkel für die 3 Primärvalenzen (Grün, Rot, Blau) sowie Weiß.

Für den Stimulator wurden auf Basis der Modellüberlegungen Stimulationssequenzen für eine S-Zapfen-Stimulation ($L1 = L2$, $M1 = M2$, $S1 \neq S2$) und eine kombinierte L/M-Zapfen-Stimulation ($L1 \neq L2$, $M1 \neq M2$, $S1 = S2$) erstellt. Die Aktivierungen der einzelnen Zapfentypen und die Zapfenkontraste (ZK) können durch Anpassung der Farbkombinationen selektiv verändert werden. Für die verwendeten Stimulationsmuster sind Zapfenaktivierungen und -kontraste in Gleichung (4.2) gezeigt.

$$\begin{aligned}
 \begin{bmatrix} L \\ M \\ S \end{bmatrix}_{\text{S-Zapfen-Stimulation}} &= \begin{bmatrix} 0,15 \\ 0,19 \\ 0,03 \end{bmatrix}_{\text{OFF}} \begin{bmatrix} 0,15 \\ 0,19 \\ 0,87 \end{bmatrix}_{\text{ON}} \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ 0,93 \end{bmatrix}_{\text{ZK}} \\
 \begin{bmatrix} L \\ M \\ S \end{bmatrix}_{\text{LM-Zapfen-Stimulation}} &= \begin{bmatrix} 0,02 \\ 0,03 \\ 0,14 \end{bmatrix}_{\text{OFF}} \begin{bmatrix} 0,93 \\ 0,86 \\ 0,14 \end{bmatrix}_{\text{ON}} \begin{bmatrix} 0,95 \\ 0,93 \\ 0 \end{bmatrix}_{\text{ZK}}
 \end{aligned} \tag{4.2}$$

Dabei berechnet sich ZK äquivalent zum Michelson-Kontrast (Albrecht et al. 2002) nach Gleichung (4.3), wobei E_{ON} und E_{OFF} der Aktivierung in der Phase ON bzw. OFF entsprechen. E ist die Menge des absorbierten Lichts auf der Retina für alle drei Zapfentypen (Hunt 1995).

$$\text{ZK} = \frac{E_{\text{ON}} - E_{\text{OFF}}}{E_{\text{ON}} + E_{\text{OFF}}} \tag{4.3}$$

Mit den berechneten Farbwerten erfolgte eine kreisförmige Blitzstimulation mit integriertem Fixationspunkt. Die Probanden wurden mit einer Kinn-Stirn-Stütze in einer Entfernung von 0,5 m (siehe Bild 4.6) zentral vor dem Stimulator positioniert. Daraus resultierte ein maximaler Gesichtswinkel von $64^\circ \times 42^\circ$ und eine Stimulusgröße von $\pm 11^\circ$ (siehe Bild 4.5 A).

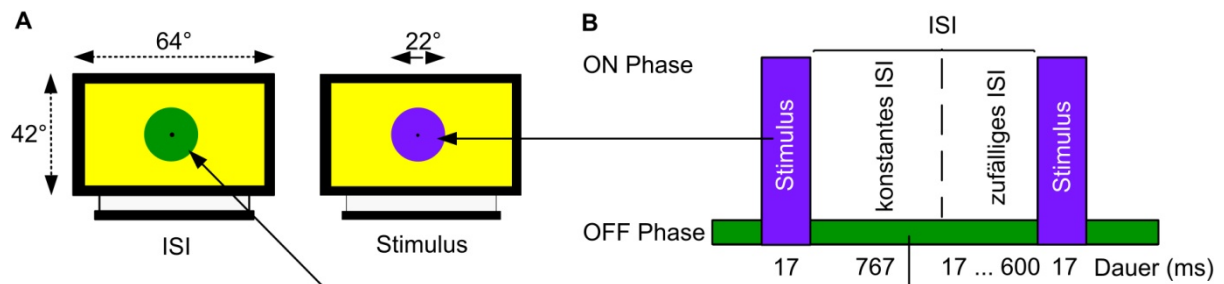


Bild 4.5: Beispielhaft die ON und OFF Phase der Stimulation sowie Stimulusgröße und Gesichtswinkel (A). Zeitlicher Verlauf der Stimulation entsprechend der ON und OFF Phase sowie Interstimulusintervall (ISI) (B).

Die präsentierte Stimulusfolge (siehe Bild 4.5 B) bestand aus der ON-Zeit von 17 ms und einem konstanten Anteil am Interstimulusintervall (ISI) von 767 ms. Zusätzlich wurde ein zufälliges ISI von 17-600 ms implementiert, um den Einfluss periodischer Störungen und Habituationseffekte zu vermeiden. Insgesamt wurden 160 Stimuluswiederholungen für jede Untersuchung durchgeführt.

Die Probanden wurden in helladaptiertem Zustand untersucht. Weiterhin wurde der Beitrag des Stäbchensehens mittels Hintergrundbeleuchtung (ca. 100 cd/m²) unterdrückt. Während der Stimulation wurde zudem ein Adaptionshintergrund (ca. 375 cd/m², Kaltkathodenröhren-Spektrum mit dominanten Wellenlängen von $\lambda_1 = 488$ nm, $\lambda_2 = 544$ nm, $\lambda_3 = 611$ nm) um den Stimulus präsentiert, um Stäbchenantworten zu eliminieren. Diese Maßnahmen führten zu einer retinalen Beleuchtungsstärke von 3,3 log td.

Die selektive Zapfenreizung wurde anhand eines Adaptions- und Zapfenbleichungsexperiments, welches auf der Isolations-Technik von Stiles (Stockman and Sharpe 1999) basiert, verifiziert. Für die Untersuchung wurde eine unter eigener Mitwirkung am Institut für Biomedizinische Technik und Informatik der Technischen Universität Ilmenau entwickelte Ganzfeld-Adaptionsbox mit einstellbaren RGB Lichtquellen (Parameter: siehe Tabelle 4.2) verwendet. Damit war es möglich, verschiedene spektrale Verteilungen zu generieren und ihre Intensität zu verändern und somit einen Photorezeptortyp zu adaptieren bzw. zu bleichen.

Tabelle 4.2: Parameter der Adaptionsbox.

	Blauer Kanal	Grüner Kanal	Roter Kanal
Peak-Wellenlänge (nm)	436	486, 542	601, 631
Maximale Helligkeit (cd/m ²)	404	1966	1044
Maximale retinale Beleuchtung (log td)	4,31	4,99	4,72
Farbwertanteile	x = 0,15; y = 0,11	x = 0,34; y = 0,53	x = 0,57; y = 0,33

Das Adaptions- und Zapfenbleichungsexperiment wurde unter Helladaptation (Pupille mit Mydriatikum dilatiert, Pupillengröße ca. 8 mm) durchgeführt. Die Adaptionswellenlänge wurde mittels des blauen Kanals der Ganzfeld-Adaptionsbox konstant gehalten, um die S-Zapfen-Antwort selektiv zu unterdrücken, ohne L- und M-Zapfen zu beeinträchtigen. Die Adaptionszeit zur Bleichung der Zapfen

betrug 10 min. Nach dieser Zeit wurde eine Reizung mit den entwickelten, selektiven Zapfenstimulationssequenzen durchgeführt. Zwischen den Wiederholungsuntersuchungen für S-Zapfen bzw. L/M-Zapfen Stimulation wurde eine Erholungspause von 60 min eingehalten. Die EEG-Antwortsignale wurden während der Zapfenregeneration mit einem gleitenden Mittelwertfenster von 25 Segmenten ohne Überlappung ausgewertet.

4.3 EEG-Aufnahme

Parallel zur Stimulation wurde das EEG-Signal aufgezeichnet. Zur Wiedergabe der errechneten Stimulationssequenzen und Aufzeichnung des EEG wurde das Untersuchungssystem THERA PRAX (neuroConn, Ilmenau, Deutschland) verwendet. Die Ableitung des EEG-Signals erfolgte über dem visuellen Kortex auf den Positionen Okzipital-Zero (Oz) gegen die Referenz auf Frontal-Zero (Fz) des internationalen Ten-Twenty-System (Jasper 1958) mittels Elektrodenhaube und Silber-Silberchlorid Ringelektroden (EasyCap, Herrsching, Deutschland). Die Abtastrate (f_a) betrug 512 Hz. Für die exakte Zuordnung des EEG-Signals zu den Stimulationszeitpunkten wurde ein Hardware-Trigger-Signal verwendet.

Der Messaufbau ist beispielhaft in Bild 4.6 gezeigt.

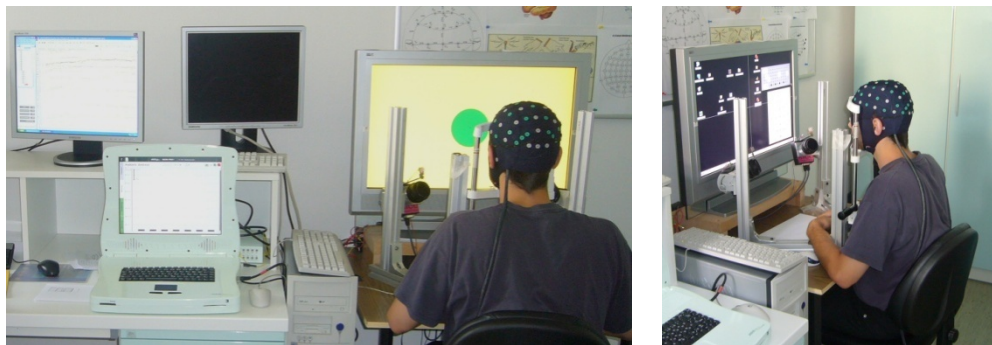


Bild 4.6: Messplatz zur Untersuchung mittels SST-Stimulation.

4.4 Vorverarbeitung

Das EEG bietet ein sehr schlechtes SNR bezüglich der VEP. Generell gilt das Vermeiden von Störungen zu SNR-Verbesserung als oberster Grundsatz. Dies kann durch Voraussetzungen, die u. a. im Studiendesign Berücksichtigung finden (beispielsweise entspannte Sitzposition, ausgeruhter und aufmerksamer Proband), erreicht werden. Im Rahmen der Messungen in dieser Arbeit fanden diese Grundsätze Beachtung. Jedoch können nicht alle Störungen, vor allem biologische Artefakte, ausgeschlossen werden. Aus diesem Grund ist eine Vorverarbeitung der Messsignale nötig. Ausgehend von den aufgezeichneten EEG-Rohdaten wurden im Rahmen dieser Arbeit Methoden der Signalverarbeitung angepasst und implementiert, um die Voraussetzungen zur Parametrisierung und Analyse der VEP zu schaffen.

Die aufgenommenen EEG Daten wurden im ersten Vorverarbeitungsschritt referenziert, indem der Referenzkanal (Fz) vom aktiven Kanal (Oz) subtrahiert wurde.

Der aufgezeichnete Triggerkanal diente zur Segmentierung der Messdaten. Nach der Segmentierung standen entsprechend der Anzahl der Wiederholungen die 160 Einzelsegmente des Messsignals für die Analyse zur Verfügung. Diese Einzelsegmente konnten auf Artefakte untersucht und in entsprechende Kategorien eingeteilt werden.

Filterung

Zur Entfernung von Elektrodendrift und Netzstörungen erfolgte eine konventionelle Hochpassfilterung und Bandstopppfilterung. Als Hochpassfilter diente ein elliptisches IIR-Filter mit der Grenzfrequenz von $f_{GU} = 0,8$ Hz. Bei der Wahl der Grenzfrequenz musste beachtet werden, dass das Filter stabil ist, dass die langsamen, hochamplitudigen Driftprozesse stark unterdrückt werden (≥ 80 dB) und dass möglichst wenige Nutzsignalanteile verloren gehen. Zudem konnten mittels Tiefpassfilterung ($f_{GO} = 30$ Hz, ≥ 80 dB) höherfrequente Störungen unterdrückt werden. Für die Entfernung der Netzstörung (50 Hz) und deren Harmonische wurden Bandstopppfilter mit einer Breite von 2 Hz für die Frequenzen 50 Hz, 100 Hz und 150 Hz mit gleichen Randbedingungen implementiert. Störungen, eingekoppelt durch das Display in unmittelbarer Messumgebung (Bildwiederholrate = 60 Hz), wurden mit einem 60 Hz Bandstopppfilter sowie Bandstopppfilter für die Harmonischen von 120 Hz und 180 Hz entgegengewirkt. Es erfolgte eine vorwärts und rückwärts Filterung, um eine Phasenverschiebung zu vermeiden.

Detektion von Muskelartefakten

Muskelartefakte sind starke Störungen, die die Auswertung der VEP unmöglich machen. Aus diesem Grund wurde ein Verfahren zur Elimination dieser Artefakte implementiert. Muskelartefakte sind durch hochamplitudige (ca. 100-150 μ V) Signalanteile gekennzeichnet. Die Energie ist dabei über einen weiten Spektralbereich verteilt, wobei sich die meiste Energie im hochfrequenten Bereich befindet. Der breite Spektralbereich lässt eine effektive konventionelle Filterung nicht zu. Eine wirkungsvolle Alternative für eine Erkennung von Muskelartefakten bietet die gezielte Detektion von kontaminierten Segmenten durch die Suche nach Signalspitzen in den einzelnen Signalsegmenten (Sporckmann 1996). Dazu wurde das Signalsegment x mit einem Template h (Gleichung (4.4)) gefaltet, um die Störpeaks aus den restlichen Signalanteilen hervorzuheben (siehe Gleichung (4.5)).

$$h = [-1 \ 0 \ 2 \ 0 \ -1] \quad (4.4)$$

$$y = |x * h| \quad (4.5)$$

Zur Erkennung der Störpeaks wurde dann ein Schwellwertdetektor verwendet. Der Schwellwert a lag beim Fünffachen des Mittelwerts aus allen Amplitudenbeträgen der Datenpunkte K im untersuchten Segment x (Gleichung (4.6)).

$$a = 5 \cdot \frac{1}{K} \sum_{i=1}^K |x_i| \quad (4.6)$$

Die Peaks in unmittelbarer Umgebung (± 4 ms) eines detektierten Peaks wurden von der Erkennung ausgeschlossen. Die Menge der detektierten Peaks pro Segment (M) diente als Maß zur Einstufung des Segments bzw. zum Ausschluss aus der Signalmittelung. Damit gilt p_{EMG} (Gleichung (4.7)) als Maß für die Störung, wofür ein Grenzwert von vier als Kriterium festgesetzt wurde.

$$p_{\text{EMG}} = M \cdot \frac{f_a}{K} \quad (4.7)$$

Detektion von Artefakten durch Augenbewegung

Eine weitere unvermeidbare Störung, welche aus den Messsignalen entfernt wurde, sind Artefakte durch Augenbewegung oder Augenzwinkern. Diese gehen mit hohen Amplituden ($> 50 \mu\text{V}$) und hohem Energieanteil im niederfrequenten Spektralbereich (1-5 Hz) einher. Die spektrale Leistung der EEG-Segmente wurde im niederfrequenten Bereich mittels Schwellwert untersucht. Experimentell wurde ein Schwellwert von $50 \mu\text{V}^2$ festgelegt und Segmente mit höherer Leistung als artefaktbehaftet klassifiziert.

Detektion von Alpha-Wellen

Alpha-Wellen im EEG spiegeln einen ermüdeten oder entspannten Zustand wieder. Der Frequenzbereich für Alpha-Aktivität liegt zwischen 8 Hz und 13 Hz, wobei Amplituden von 20-60 μV auftreten. Diese Signalteile überdecken die VEP, die im gleichen Spektralbereich liegen und machen eine Auswertung unmöglich. Signalsegmente, welche Alpha-Aktivität beinhalten, müssen deshalb erkannt und von der weiteren Signalanalyse ausgeschlossen werden. Dazu wurde ein Alpha-Detektor umgesetzt, der auf der Analyse der spektralen Energieverteilung $P(f)$ basiert (Sporckmann 1996). Die Energie im Bereich des Alpha-Bands von 8 Hz bis 13 Hz (E_α), in dem sich auch die Energie des VEP befindet, wird in Vergleich zur durchschnittlichen Energie im spektralen Bereich zwischen 1 Hz und 13 Hz (E_{gesamt}) gesetzt. Damit ergab sich die relative Alpha-Energie (RAE) als Maß für die Alpha-Kontamination (Gleichung (4.8)), für die ein Schwellwert festgelegt wurde.

$$REA = \frac{E_\alpha}{E_{\text{gesamt}}} = \frac{\int_{8 \text{ Hz}}^{13 \text{ Hz}} P(f) df}{\int_{1 \text{ Hz}}^{13 \text{ Hz}} P(f) df} \quad (4.8)$$

Der absolute Schwellwert zur Einstufung des alpha-kontaminierten Segments wurde experimentell ermittelt und auf $REA_{Grenz_abs} = 5$ festgelegt. Als Erweiterung dieses Prinzips wurde eine adaptive Schwellwertanpassung implementiert (siehe Bild 4.7).

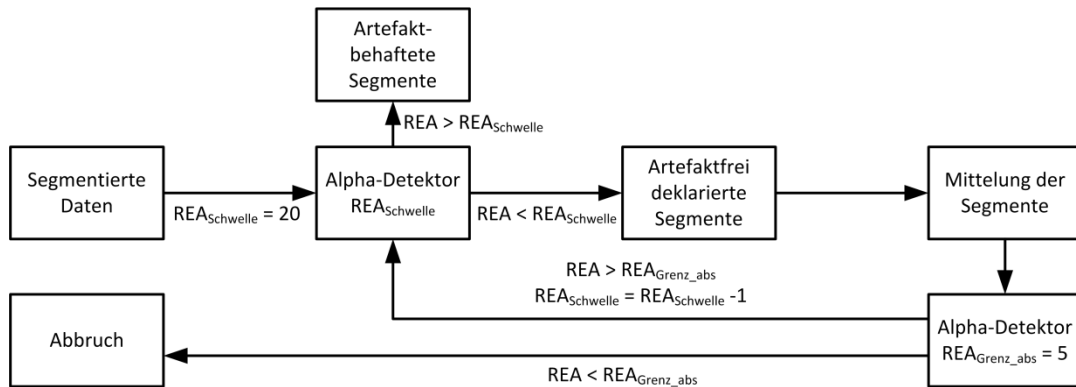


Bild 4.7: Prinzip der Erkennung und Einstufung Alpha-behafteter Signalsegmente mittels relativer Alpha-Energie (REA) mit Schwellwertanpassung.

Mit einem relativ hohen Schwellwert ($REA_{Schwelle}$) ($\gg REA_{Grenz_abs}$) wird die Klassifikation der Einzelsegmente vorgenommen. Kontaminierte Segmente werden ausgesiekt und artefaktfrei deklarierte Segmente gemittelt. Dieses gemittelte Referenzsignal wird mit der festen RAE-Schwelle überprüft. Wird das Referenzsignal als artefaktfrei deklariert, erfolgt der Abbruch der Schleife. Bei Alpha-Kontamination des Referenzsignals werden die Einzelsegmente mit einem verringertem REA-Schwellwert erneut klassifiziert. Diese Schleife wird durchlaufen bis die Alpha-kontaminierten Signalsegmente ausgeschlossen sind. Zudem ist damit zu jedem Segment die Stärke der Kontamination bekannt.

Weitere undefinierte technische oder biologische Störungen wurden mittels Amplitudenschwellwert-detektor überprüft. Der Schwellwert betrug das Siebenfache des Mittelwertes der Betragsamplituden aller Signalpunkte der artefaktfreien Segmente N (Gleichung (4.9)).

$$a = \pm 7 \cdot \frac{1}{N \cdot K} \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^K |x_{ji}| \quad (4.9)$$

Selektive Mittelung

Mit den vorklassifizierten, segmentierten EEG-Daten (Anzahl der artefaktfreien Segmente = N_{ist}) wurde eine selektive Mittelung (Gleichung (4.11)) durchgeführt. Diese erfolgte mit einer konstanten Mittelungstiefe (N_{soll}) für jeden Untersuchungsdatensatz. Dabei wurden Einflüsse wie die Tiefpasswirkung der Mittelung sowie die Veränderung des Signals mit höherer Mittelungstiefe und damit verbundenen längeren Messzeiten in Betracht gezogen und untersucht. Die Untersuchungen erfolgten durch die Verschiebung eines Fensters von 25 Segmenten über das Signal bzw. durch die Erhöhung der Mittelungsanzahl um jeweils 25 Segmente. Die Veränderung der VEP (Latenz, Amplitude) sowie das SNR (siehe Gleichung (4.10)) wurden bewertet.

$$SNR = 20 \cdot \log_{10} \left(\frac{s(P1)}{\frac{\sum_{i=1}^K s_i(t) - s(P1)}{K-1}} \right) \quad (4.10)$$

Daraus ergab sich die Anwendung der Mittelungstiefe von $N_{soll} = 100$ Segmente. Die konstante Segmentanzahl bot den Vorteil der Vergleichbarkeit der verschiedenen Untersuchungen.

$$\overline{s(t)} = \sum_{i=1}^{N_{soll}} g_i \cdot s_i(t) \quad g_i = \begin{cases} 1 & \text{falls kein Artefakt vorhanden} \\ 0 & \text{falls Artefakt vorhanden} \end{cases} \quad (4.11)$$

Bei der Auswahl der in die Mittelung eingehenden Segmente können drei Fälle ($N_{ist} = N_{soll}$, $N_{ist} > N_{soll}$, $N_{ist} < N_{soll}$) eintreten. Für $N_{ist} = N_{soll}$ gehen alle artefaktfreien Segmente in die Mittelung ein. Für den Fall $N_{ist} > N_{soll}$ wurde zur Selektion der Segmente der Pearson'sche Korrelationskoeffizient (r) als quantitatives Maß verwendet. Es wurde ein Referenzsignal aus allen artefaktfreien Segmenten und die Korrelation zwischen jedem einzelnen Segment und dem Referenzsignal berechnet. Die Einzelsegmente mit der größten Übereinstimmung gingen in die selektive Mittelung ein. Falls $N_{ist} < N_{soll}$ müssen Segmente aufgefüllt werden. Dies erfolgte mit den Alpha-kontaminierten Segmenten, die die geringste RAE aufwiesen. Damit ein Auffüllen zulässig war, mussten zwei Randbedingungen erfüllt werden. Einerseits musste der Anteil der artefaktfreien Segmente größer als 80 % sein. Weiterhin erfolgte generell eine Verifikation des selektiv gemittelten Signals. Hier musste der Korrelationskoeffizient zwischen dem selektiv gemitteltem Signal und dem Referenzsignal größer als 0,95 sein. Wenn die Randbedingungen nicht erfüllt werden konnten, wurde die Messung als ungültig verworfen.

Artefaktelimination mittels Matching Pursuit

Nach dem Ausschluss von Artefakten und der selektiven Mittelung erfolgte eine 30 Hz Tiefpassfilterung (elliptisches IIR Filter, vorwärts und rückwärts gefiltert).

Einige Messungen enthielten eine starke technische Störung (17 Hz) im Bereich des physiologischen Antwortsignals. Dieses Artefakt war auf den Bahnbetrieb (Netzfrequenz $16 \frac{2}{3}$ Hz) in unmittelbarer Nähe des Messorts im Augenzentrum Siegburg zurückzuführen und musste für eine Auswertung der VEP ebenfalls entfernt werden. Eine konventionelle Filterung im Bereich des Nutzsignals verbot sich. Diese klar definierte, sehr starke Störung konnte gezielt mit einem Signalzerlegungsverfahren beseitigt werden. Dazu wurden die Vorteile des MP-Verfahrens (siehe Kapitel 2.4.6) (Gratkowski et al. 2008) genutzt, und das Verfahren an das Problem adaptiert. Aufgrund des hohen Rechenaufwands wurde das bereits gemittelte, tiefpassgefilterte Signal in 50 Atome zerlegt. Atome mit einer Mittenfrequenz von $17 \pm 0,5$ Hz wurden von der Signalrekonstruktion ausgeschlossen.

Die somit gewonnenen, artefaktfreien VEP konnten gut analysiert und parametrisiert werden. Um eine Vergleichbarkeit der VEP bzw. die Analyse der Parameter zu gewährleisten, erfolgte eine Normierung der VEP (Gleichung (4.12)), sodass sie nach der Normierung den Mittelwert null und eine Standardabweichung von eins besaßen.

$$y = \frac{s(t) - \frac{1}{K} \sum_{i=1}^K s_i(t)}{\sqrt{\frac{1}{K-1} \sum_{i=1}^K \left(s_i(t) - \frac{1}{K} \sum_{i=1}^K s_i(t) \right)^2}} \quad (4.12)$$

4.5 Parametrisierung

Für eine Analyse und Klassifikation der farbkanaalselektive Reizantwortsignale erfolgte im Rahmen dieser Arbeit eine umfangreiche Entwicklung von Parametern zur Charakterisierung der Signale. Die Parametrisierung der vorverarbeiteten VEP wurde in verschiedenen Ebenen durchgeführt. Die Berechnung der entwickelten Parameter erfolgte durch die vorgestellten automatischen Auswertungsalgorithmen und wurde visuell überprüft. Bei Fehlklassifikationen wurde eine manuelle Korrektur vorgenommen.

Morphologische Parameter

Im Zeitbereich wurden, basierende auf der morphologischen Struktur der VEP, die Latenz der ersten Negativwelle (N1) und der ersten Positivwelle (P1), die Spitze-Spitze-Amplituden (p2p), der Anstieg sowie die Fläche des Antwortsignals (Anstieg, Fläche) des untersuchten BK und RGK ausgewertet (Bild 4.8). Dabei wurde eine eigene Nomenklatur, entsprechend des Auftretens der Wellen im VEP, verwendet (siehe Bild 4.8), welche sich von der allgemeinen Benennung einzelner Wellen im VEP der ISCEV (siehe Bild 2.7) unterscheidet.

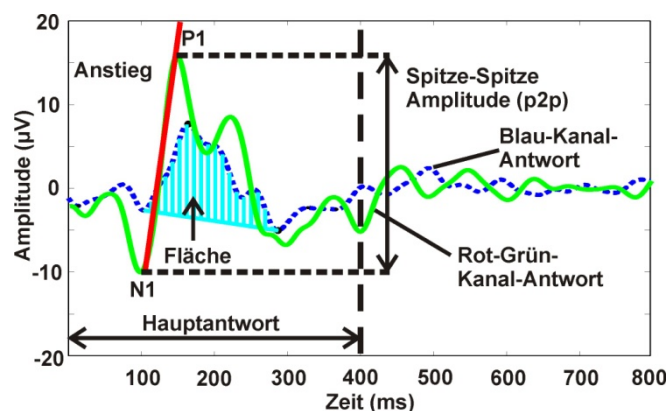


Bild 4.8: Analytierte Parameter N1 Latenz, P1 Latenz, Anstieg, Spitze-Spitze-Amplitude und Fläche im Zeitbereich. Weiterhin ist der separat parametrisierte Bereich der Hauptantwort bis 400 ms dargestellt.

Die Latenzen wurden durch die Suche nach lokalen Minima bzw. Maxima bestimmt. Die so ermittelten Latenzen und deren Amplitudenwerte dienten zur Berechnung der p2p und des Anstiegs. Die Bestimmung der Fläche erfolgte durch die Integration aller Amplitudenwerte im Bereich des Hauptantwortsignals, also zwischen erster und zweiter Negativwelle.

Statistische und signalenergiebasierte Parameter

Ausgehend vom Zeitverlauf des Signals wurden weitere Parameter bestimmt. Diese Parametrisierung erfolgte für das Gesamtsignal sowie für den definierten Bereich der Hauptantwort (HA) bis 400 ms (Bild 4.8). So wurden Mittelwert (μ) (Gleichung (4.13)), Maximalwert, Minimum, Varianz (Var) (Gleichung (4.14)), Standardabweichung (σ) (Gleichung (4.15)), Schiefe (m_3) (Gleichung (4.16)), Kurtosis (m_4) (Gleichung (4.17)), Energie und Entropie des Signalverlaufs berechnet.

$$\mu = \frac{1}{K} \sum_{i=1}^K s_i(t) \quad (4.13)$$

$$Var = \frac{1}{K} \sum_{i=1}^K (s_i(t) - \mu)^2 \quad (4.14)$$

$$\sigma = \sqrt{\frac{1}{K} \sum_{i=1}^K (s_i(t) - \mu)^2} \quad (4.15)$$

$$m_3 = \frac{\frac{1}{K} \sum_{i=1}^K (s_i(t) - \mu)^3}{\left(\frac{1}{K} \sum_{i=1}^K (s_i(t) - \mu)^2 \right)^{3/2}} \quad (4.16)$$

$$m_4 = \frac{\frac{1}{K} \sum_{i=1}^K (s_i(t) - \mu)^4}{\left(\frac{1}{K} \sum_{i=1}^K (s_i(t) - \mu)^2 \right)^2} - 3 \quad (4.17)$$

Als weiteres Maß wurde die Amplitudensumme (AS) berechnet. Sie ergibt sich aus der Summe aller Amplitudenwerte des Signals (Gleichung (4.18)).

$$AS = \sum_{i=1}^K s_i(t) \quad (4.18)$$

Daraus abgeleitet wurde der Parameter Anstiegssumme (AnS) (Gleichung (4.19)).

$$AnS = \sum_{i=1}^K \frac{s_i(t)}{i} \quad (4.19)$$

Im Zeitsignal des VEP wurden Merkmale, die signifikante Unterschiede zwischen den Subpopulationen wiedergeben, als Parameter verwendet und daraus der Parameter der statistisch signifikanten Abtastpunkte gebildet. Für die Merkmalsauswahl wurden alle Abtastwerte der sGK und

aP einbezogen. Benachbarte Abtastpunkte der VEP sind korreliert. Ziel ist es, möglichst unabhängige Merkmale von zwei Stichproben (Index 1 und 2) mit hoher Klassifikationsgüte zu finden. Mittels t-Test wurde die Teststatistik (p) für die Unterschiede der einzelnen Abtastpunkte für alle Personen der untersuchten Teilpopulationen berechnet (Gleichung (4.20)).

$$p = \frac{(\mu_1 - \mu_2)}{\sqrt{\frac{\sigma_1^2 + \sigma_2^2}{K}}} \quad (4.20)$$

Entsprechend der Signifikanz der Unterschiede erfolgte die Ordnung der Abtastwerte. Aufgrund der Abhängigkeit einzelner Merkmale wurden diese entsprechend ihrer Distanz (D) und Korrelation gewichtet. Dazu wurden der Wichtungsfaktor für die Nachbarschaft von Merkmalen $g_N = 80$ und der Wichtungsfaktor für die Korrelation von Merkmalen $g_r = 1$ gewählt. Der Parameter ρ entspricht dem Durchschnitt der Beträge des Kreuzkorrelationskoeffizienten zwischen dem untersuchten Merkmal und allen vorher gewählten Merkmalen. Die gewichtete Teststatistik (p_g) berechnete sich damit aus Gleichung (4.21).

$$p_g = p \cdot \left(1 - e^{-\left(\frac{D}{g_N}\right)^2} \right) \cdot (1 - g_r \cdot \rho) \quad (4.21)$$

Die Anzahl der Merkmale ergab sich weiterhin aus der verwendeten Signifikanzschwelle von $p < 0,05$. Dabei war die maximale Merkmalsanzahl auf die 25 signifikantesten begrenzt. In Bild 4.9 sind als Beispiel für zwei Signale (GA der aP und sGK) die signifikanten Merkmale (Abtastpunkte gekennzeichnet durch rote Dreiecke) dargestellt.

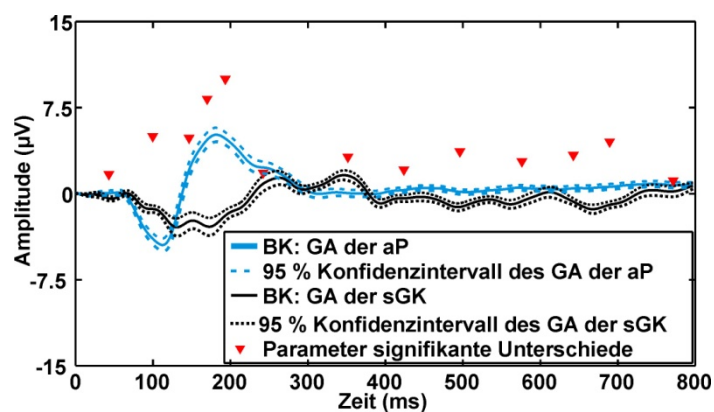


Bild 4.9: Darstellung der statistisch signifikanten Abtastpunkte (▼, rot) zwischen zwei Signalen. Die signifikanten Unterschiede am Beispiel der Grand Average (GA) der Blau-Kanal (BK) -Messungen aller altersangepasste Probanden (aP) (blau) und Patienten mit schwerem Glaukomschaden (sGK) (schwarz).

Vergleichsparameter mit dem GA

Zur Entwicklung weiterer Parameter wurde das GA als Referenzsignal herangezogen. Das GA ist die Mittelung der VEP aller Personen einer jeweilig analysierten Teilpopulation und stellt damit eine Referenz für die Eigenschaften dieser dar. Für die Parametrisierung wurde als Referenzsignal das GA der gesunden aP gewählt. Damit konnte die Kovarianz (Cov) (Gleichung (4.22)); der Korrelationskoeffizient ($r_{s,GA}$) (Gleichung (4.23)), der mittlere quadratische Fehler (MSE; engl. Mean Squared Error) (Gleichung (4.24)), die Standardabweichung der Differenz zwischen zu analysierendem Signal und Referenzsignal (σ_{Diff}) (Gleichung (4.25)) sowie der Informationsgehalt über das Maß Mutual Information (MI) (Gleichung (4.26)) berechnet werden (Moddemeijer 1989).

$$Cov = \frac{1}{K} \sum_{i=1}^K \left(s_i(t) - \frac{1}{K} \sum_{i=1}^K s_i(t) \right) \left(GA_i(t) - \frac{1}{K} \sum_{i=1}^K GA_i(t) \right) \quad (4.22)$$

$$r_{s,GA} = \frac{\frac{1}{K} \sum_{i=1}^K \left(s_i(t) - \frac{1}{K} \sum_{i=1}^K s_i(t) \right) \left(GA_i(t) - \frac{1}{K} \sum_{i=1}^K GA_i(t) \right)}{\sqrt{\frac{1}{K} \sum_{i=1}^K \left(s_i(t) - \frac{1}{K} \sum_{i=1}^K s_i(t) \right)^2} \sqrt{\frac{1}{K} \sum_{i=1}^K \left(GA_i(t) - \frac{1}{K} \sum_{i=1}^K GA_i(t) \right)^2}} \quad (4.23)$$

$$MSE = \frac{1}{K} \sum_{i=1}^K (s_i(t) - GA_i(t))^2 \quad (4.24)$$

$$\sigma_{Diff} = \sqrt{\frac{1}{K} \sum_{i=1}^K \left((s_i(t) - GA_i(t)) - \frac{1}{K} \sum_{i=1}^K (s_i(t) - GA_i(t)) \right)^2} \quad (4.25)$$

$$MI = \sum_{s,GA} P(s(t), GA) \log \frac{P(s(t), GA)}{\sum_{GA} P(s(t), GA) \sum_s P(s(t), GA)} \quad (4.26)$$

Die MI basiert dabei auf der Wahrscheinlichkeitsverteilung P des Signals und des GA.

Verteilungsparameter der Signalamplituden

Die Verteilung der Amplitudenwerte wurde ebenfalls analysiert und zur Parametrisierung genutzt. Dazu wurden die Amplitudenwerte des VEP nach absteigender Größe sortiert und dieser Verlauf mittels Polynomfit 1. Ordnung angenähert. Der Anstieg der gefitteten Funktion, Ausdruck für den Anstieg der Verteilung, und die Summe der quadratischen Fehler (SSE; engl. Sum of Squared Error), als Maß für die Fitgüte, wurden als Parameter gespeichert.

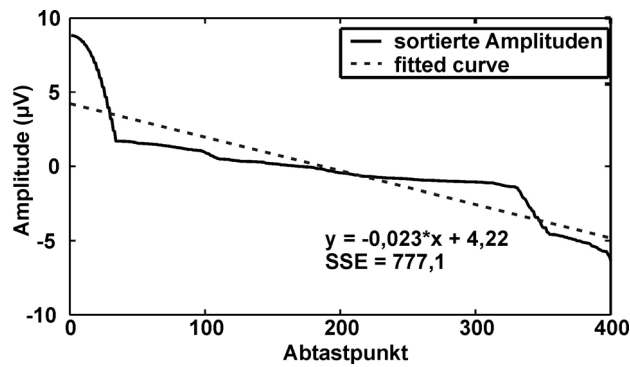


Bild 4.10: Parameter auf Basis des Polynomfits 1. Ordnung. Die Amplituden der VEP sind absteigend sortiert. Dieses Signal wurde mittels Polynom approximiert (fitted curve). Die Parameter Anstieg und SSE wurden auf Basis des Polynoms bestimmt.

Die Verteilung kann ebenfalls auf Basis eines Histogramms charakterisiert werden. Dabei erfolgte eine Klasseneinteilung der Werte. Die Standardabweichung dieser binarisierten Verteilung wurde ebenfalls als Merkmal verwendet. Die Verteilungen der Amplituden der VEP wurden damit parametrisiert und konnten zur Analyse der VEP genutzt werden.

Parameter auf Basis der Komponentenzerlegung

Als weitere Möglichkeit zur Parametrisierung wurden in dieser Arbeit Verfahren zur Komponentenzerlegung verwendet und adaptiert. Dabei kann der Vorteil der Merkmalsreduktion genutzt werden. Auf Grundlage der PCA wurde der Parameter Reconstruction Error (RE) entwickelt. Der Referenzdatensatz (H) wurde mittels PCA in seine Referenzbasiskomponenten (B) und die entsprechenden Koeffizienten des Referenzdatensatzes (C_H) zerlegt (siehe Gleichung (4.27)).

$$H = C_H \cdot B \quad (4.27)$$

Zur Reduktion der Komponentenanzahl wurden für die Rekonstruktionen des Signals (H_R) die Basiskomponenten ausgewählt, die 95 % der Gesamtvarianz des Signals erklären (B_{95}). Damit ergaben sich 25 Basiskomponenten. Das rekonstruierte Signal (H_R) ergab sich damit nach Gleichung (4.28).

$$H_R = C_{H,1..25} \cdot B_{95} \quad (4.28)$$

Damit wurden die zur Parametrisierung zu verwendenden Referenzkomponenten und deren Anzahl definiert. Mit dem Ursprungssignal und dem rekonstruierten Signal konnte dann mittels Korrelationsanalyse der RE bestimmt werden. Die ermittelten Referenzbasiskomponenten wurden zur Zerlegung (Gleichung (4.29)) aller Datensätze der untersuchten Probanden (I) in die Koeffizienten der untersuchten Probanden (C_I) bzw. zur Rekonstruktion dieser (I_R) mit den wichtigsten Komponenten (Gleichung (4.30)) verwendet.

$$C_I = I \cdot B_{95}^{-1} \quad (4.29)$$

$$I_R = C_{I,1..25} \cdot B_{95} \quad (4.30)$$

Damit erfolgte die Berechnung der Parameter RE (Gleichung (4.31)) für alle Datensätze.

$$RE = 1 - \frac{Cov(I, I_R)}{\sqrt{Cov(I, I)Cov(I_R, I_R)}} \quad (4.31)$$

Ein weiterer Vorteil der Komponentenzersetzung ist, dass die einzelnen Komponenten durch Parameter beschrieben werden. Damit können diese ebenfalls zur Beschreibung der Signale bzw. zur Parametrisierung genutzt werden.

Bei Zerlegung der VEP mittels MP-Algorithmus (siehe Kapitel 2.4.6) wurden für jede Signalkomponente fünf Parameter berechnet: der Energieanteil, die Phase, die Mittenfrequenz, die Mittenweite sowie die zeitliche Lokalisierung der Atome. Die Anzahl der parametrisierten Atome zur Beschreibung des Gesamtsignals ergab sich durch ihren Energieanteil. Dazu erfolgte für jedes VEP die Berechnung der Anzahl der Atome, um mindestens 80 % der Gesamtenergie des Signals zu beschreiben (Bild 4.11).

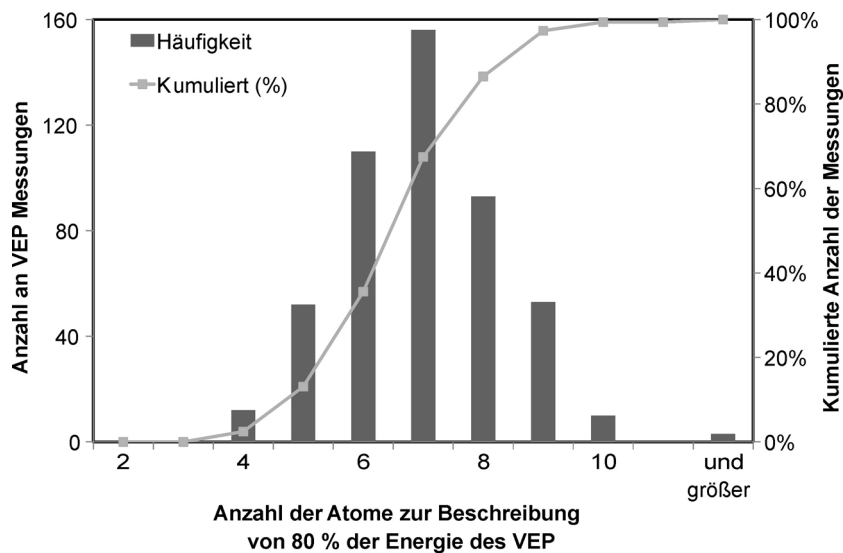


Bild 4.11: Histogramm über die Anzahl der notwendigen Atome zur Beschreibung von 80 % der Gesamtenergie der VEP Messungen sowie die kumulierte Anzahl der Messungen, die mit der entsprechenden Atomanzahl zerlegt wurde.

Aus Bild 4.11 ist zu erkennen, dass bei den meisten Messungen 7 Atome zur Beschreibung von 80 % der Gesamtenergie ausreichend waren. Um die Parametrisierung aber robust zu gestalten, wurden die 10 energiereichsten Atome der Zerlegung für die Parametergewinnung genutzt. Damit konnte bei 99,4 % der Messungen mehr als 80 % der Gesamtenergie einbezogen werden. Für jedes Messsignal standen damit 10 Atome, beschrieben durch fünf Parameter, also insgesamt 50 MP-Parameter für eine spätere Klassifikation zur Verfügung.

Weiterhin wurden auf Basis der Waveletzerlegung (siehe 2.4.4) eine Parametrisierung der VEP durchgeführt. Es erfolgte eine diskrete Waveletzerlegung mittels Haar-Wavelet (siehe 2.4.4) mit einem

Detaillevel $d_w = 5$. Das Haar-Wavelet wurde aufgrund seiner einfachen Struktur gewählt. Die versuchsweise Verwendung anderer Wavelets zur diskreten Waveletzerlegung der VEP zeigte keine entscheidenden Vorteile. Die Auswahl der Waveletkoeffizienten, die zur Parametrisierung bzw. Klassifikation genutzt wurden, erfolgte auf zwei Wegen. Ein Weg basiert auf der Analyse der GA als Referenzsignale. Das GA der Patientenpopulation mit sGK wurde vom GA der gesunden Probanden subtrahiert und eine Waveletzerlegung des Differenzsignals vorgenommen (Bild 4.12).

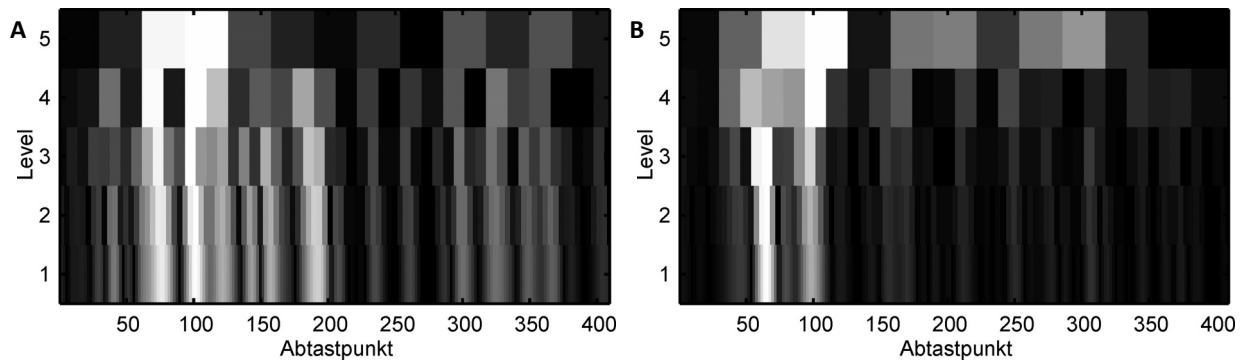


Bild 4.12: Darstellung der Wavelettransformation des Grand Average-Kontrastsignals (Differenzsignal: aP-sGK) des Blau-Kanals (A) bzw. Rot-Grün-Kanals (B).

Auf diese Weise konnten eine Bewertung der Waveletkoeffizienten des Differenzsignals und damit des Unterschieds zwischen glaukomatösen VEP und gesunden VEP über ihre Energie durchgeführt werden. Die entsprechenden Koeffizienten, die 95 % der Gesamtenergie der Differenz beinhalteten, wurden zur Parametrisierung verwendet. Bei der Zerlegung der VEP der einzelnen Untersuchungen wurden die so definierten Koeffizienten, als Parameter extrahiert (Bild 4.13).

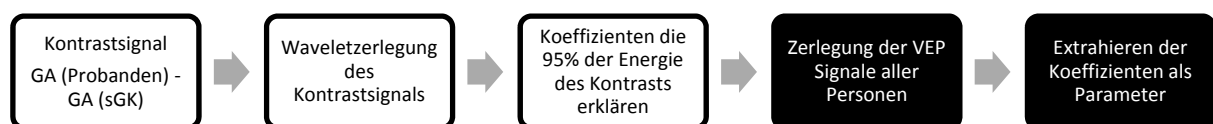


Bild 4.13: Prinzip der Bestimmung der Parameter mittels Waveletzerlegung auf Basis der Analyse der Grand Averages (GA).

In einer zweiten Variante wurde eine Signifikanzanalyse über alle Daten durchgeführt. Dazu wurden durch Differenzbildung die Matrizen mit den Kontrasten zwischen individuellen Messungen (Differenzen zwischen VEP-Signalen der aP und sGK, Differenzen zwischen den einzelnen VEP-Signalen der aP-Gruppe, Differenzen zwischen den einzelnen VEP-Signalen der sGK-Gruppe) bestimmt. Nach der Waveletzerlegung der Kontrastsignale der Matrizen erfolgte für jeden Datensatz die Bestimmung der Koeffizienten, die 95 % der Gesamtenergie des Kontrasts erklären. Mittels t-Test wurden die Waveletkoeffizienten bestimmt, die die signifikanten Unterschiede zwischen den Populationen darstellen. Diese Koeffizienten wurden dann für jede Messung bestimmt und für die Auswertung extrahiert (Bild 4.14).

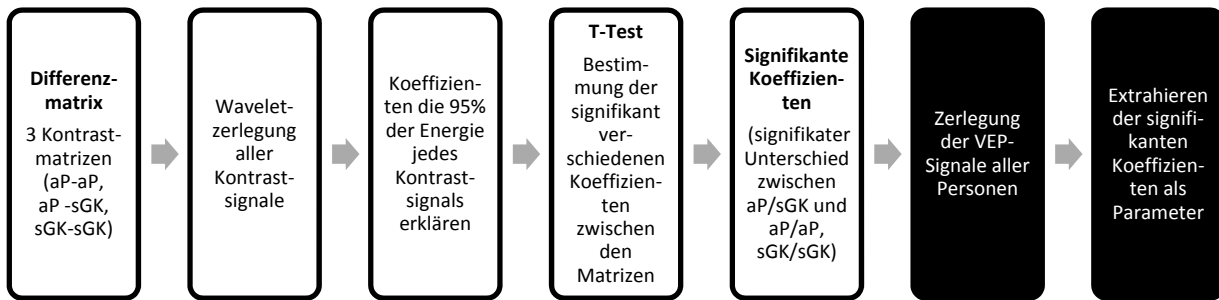


Bild 4.14: Prinzip der Bestimmung der Parameter mittels Waveletzerlegung auf Basis der Analyse der Kreuztabellen bzw. Differenzmatrizen. Damit waren die statistische Auswertung aller Messungen und damit die Einbeziehung der Aussagekraft aller Messungen möglich.

Diese beiden Konzepte (Bild 4.13, Bild 4.14) zur Parametergewinnung wurden in gleicher Weise auf Grundlage der Walsh-Hadamard-Transformation (Kapitel 2.4.4) angewandt. Es erfolgte bei beiden Varianten (analog zu Bild 4.13 und Bild 4.14) eine Zerlegung mittels Walsh-Hadamard-Transformation, wobei die Koeffizienten, die 95 % der Gesamtenergie erklären, ausgewertet wurden. Daraus wurden die wichtigsten bzw. signifikanten Koeffizienten ausgewählt und zur Parametrisierung verwendet.

Aufgrund der entwickelten und hier dargestellten Algorithmen zur Analyse und Auswertung der VEP Signale konnten die folgenden Parameter zur Beschreibung bestimmt werden:

- Morphologische Parameter (N1 Latenz, P1 Latenz, Spitze-Spitze-Amplitude, Anstieg, Fläche unter den VEP)
- MP-Parameter: Mittenweite des Atoms berechnet für die 10 wichtigsten Atome
- MP-Parameter: Lokalisation der Mitte des Atoms berechnet für die 10 wichtigsten Atome
- MP-Parameter: Mittenfrequenz berechnet für die 10 wichtigsten Atome
- MP-Parameter: Phase berechnet für die 10 wichtigsten Atome
- MP-Parameter: Energieanteil des Atoms berechnet für die 10 wichtigsten Atome
- Statistisch signifikante Abtastpunkte (14 Merkmale)
- Waveletkoeffizienten GA-Analyse (23 Koeffizienten)
- Waveletkoeffizienten Kreuzanalyse (21 Koeffizienten)
- Hadamardkoeffizienten GA-Analyse (19 Koeffizienten)
- Hadamardkoeffizienten Kreuzanalyse (11 Koeffizienten)
- Statistische Kenngrößen: Mittelwert, Minimum, Maximum, Varianz, Standardabweichung, Schiefe, Exzess
- Vergleichsparameter mit dem GA: Korrelation mit GA, Kovarianz mit GA, MI in Bezug zum GA, RE, MSE zwischen Signal und GA, σ_{Diff}
- Verteilungsparameter der Signalamplitude: Standardabweichung des Histogramms, Polynom-Fit Anstieg, Polynom-Fit SSE

- Signalenergiebasierte Parameter: AS, Energie, Entropie, AnS.

Diese Parameter wurden für das VEP-Signal bzw. normierte VEP-Signal jeder Messung berechnet. Dazu erfolgte die Bestimmung einiger dieser Parameter (statistische Kenngrößen, Vergleichsparameter mit dem GA, Verteilungsparameter der Signalamplitude, signalenergiebasierte Parameter) für den Bereich der HA (bis 400 ms, siehe Bild 4.8), in dem das Antwortsignal zu erwarten war.

4.6 Klassifikation

4.6.1 Parameterbewertung und Parameterauswahl

Im Kapitel Parametrisierung (Kapitel 4.5) wurde eine große Anzahl entwickelter und angepasster Parametern vorgestellt. Ein großer Merkmalssatz ist für statistisch sichere Aussagen relativ kleiner Testgruppen, wie sie für diese Arbeit vorlagen, nicht sinnvoll anwendbar. Die Anzahl der Samples für eine Klassifikation ist in der Regel fest bzw. nur mit hohem Aufwand zu vergrößern. Die Anzahl der benötigten Samples steigt exponentiell mit der Anzahl der Parameter, was auch als der Fluch der Dimension (engl. Curse of dimensionality) bekannt ist (Bellman 1961). Weiterhin würde, je nach Klassifikator, bei großen Merkmalssätzen ein sehr hoher Klassifikationsaufwand entstehen. Deshalb ist es zweckmäßig, vor einer Klassifikation zu prüfen, welche Parameter einen Beitrag zur Klassifikation leisten. Im Allgemeinen versucht man deshalb, eine große Anzahl von Merkmalen zu erzeugen und daraus die beste Teilmenge zu finden. Aus diesen Gründen wurden die entwickelten Parameter bezüglich ihrer Aussagekraft analysiert und bewertet.

Die Multivariate Varianzanalyse (MANOVA; engl. Multivariate Analysis Of Variance) (Fahrmeir and Tutz 1994) ermöglicht den gleichzeitigen Vergleich verschiedener Gruppen anhand mehrerer quantitativer Parameter. Dabei wird getestet, ob die Varianz zwischen den Gruppen größer ist als die Varianz innerhalb der untersuchten Gruppe (Backhaus et al. 2008). Es werden auch wechselseitige Beziehungen zwischen mehreren abhängigen Variablen berücksichtigt. In dieser Arbeit wurde die MANOVA verwendet, um die statistische Signifikanz der einzelnen Parameter im Bezug auf die Unterscheidung einzelner Teilgruppen zu untersuchen. Es wurde die Aussagekraft der Parameter im Bezug auf die Unterscheidung von BK und RGK der Probandenpopulation sowie die Unterscheidung zwischen aP, GK und sGK unter BK- und RGK-Stimulation analysiert. Die Bewertung der Signifikanz erfolgte anhand des p-Wertes mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit (α) von 5 % ($p < 0,05$).

Um gute Klassifikationsergebnisse zu erzielen, erfolgte eine Selektion der Parameter. Die Merkmale wurden durch unabhängige Evaluation mittels t-Test ($\alpha = 5\%$) nach ihrer Signifikanz zur Trennung der zwei zu klassifizierenden Gruppen sortiert. Weiterhin konnten mittels Korrelationsanalyse ($r > 0,7$) Parameter mit ähnlicher Aussage erkannt und somit die redundanten Parameter vor der

Klassifikation eliminiert und damit Kollinearität vermieden werden. Bei der Entfernung redundanter Parameter wurden die Parameter mit geringerer Signifikanz ausgeschlossen.

Die Analyse der verbleibenden Parameter erfolgte durch einen Wrapper-Ansatz (Guyon and Elisseeff 2003; Kohavi and John 1997). Damit konnte die Trennkraft der Parameter in zufälligen Kombinationen von Parameter-Untermengen untersucht werden. Die Messdaten wurden mit fünf zufällig ausgewählten Merkmalen mittels Diskriminanzanalyse klassifiziert und die Signifikanz der Klassifikation bestimmt. Wenn diese Untermenge die Leistungs- und Konfidenzschwelle (korrekte Klassifikationsrate > 70 %) überschritt, so wurden diese Parameter gespeichert. Das Vorgehen wurde 1000-fach wiederholt, um 1000 Untermengen zu ermitteln. Die Qualität der Merkmale bzw. Parameter konnte anhand ihrer Häufigkeit in den Untermengen bewertet werden, da das beste Merkmal in den meisten Untermengen vorkommt.

Mittels des Wrapper-Verfahrens war es möglich, die besten Merkmale zu identifizieren und entsprechend ihrer Qualität zu ordnen. Diese konnte genutzt werden, um weiter eine sinnvolle Merkmalsreduktion auf die optimale, zur Klassifikation notwendige Anzahl an Merkmalen vorzunehmen und damit ein gutes Klassifikationsergebnis zu erreichen. Die Merkmalsreduktion wurde auf Basis eines Filteransatzes (Guyon and Elisseeff 2003) vorgenommen. Zur Bestimmung des optimalen Parametersatzes für die verwendeten Klassifikationsmethoden (Kapitel 4.6.2) wurde der Klassifikator, beginnend mit dem besten Merkmal, durch Hinzunehmen weiterer Merkmale trainiert. Dieser Prozess erfolgte unter Verwendung einer 1000-fachen Kreuzvalidierung. Dabei konnte die optimale Parameteranzahl durch Bestimmung des Minimums der Klassifikationsfehlerrate über der Anzahl der verwendeten Parameter festgelegt werden.

Der Prozess der Parameterauswahl bis hin zur Generierung des optimalen Parametersatzes für eine Klassifikation ist in Bild 4.15 dargestellt.

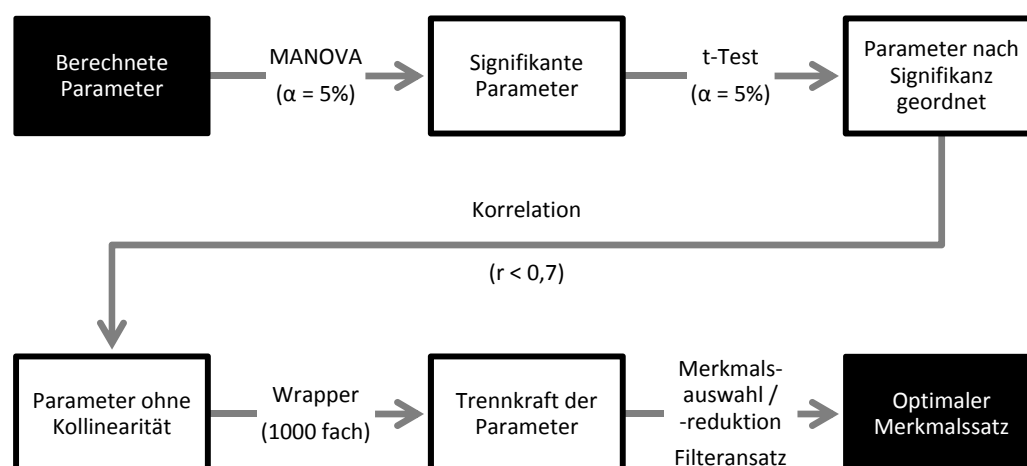


Bild 4.15: Prozess der Bewertung und Auswahl der Parameter zur Generierung des optimalen Merkmalssatz

Nach der Bestimmung der optimalen Teilmenge von Merkmalen konnten anhand der Trainingsdaten die Parameter des Klassifikators ermittelt werden. Somit war auf Basis der optimalen Teilmenge von Merkmalen eine Klassifikation angepasst an die Klassifikationsmethode möglich. Zur Untersuchung der Eigenschaften und Qualität von Parametern bzw. Merkmalsgruppen erfolgten Klassifikationen einerseits mit dem gesamten Merkmalssatz aller Parameter. Zudem wurden Klassifikationen mit Gruppen aus Merkmalen durchgeführt. Diese Gruppen sind im Folgenden aufgeführt:

- Waveletkoeffizienten GA-Analyse
- Waveletkoeffizienten Kreuzanalyse
- Hadamardkoeffizienten GA-Analyse
- Hadamardkoeffizienten Kreuzanalyse
- MP-Parameter
- Statistisch signifikante Abtastpunkte
- Signalparameter (statistischen Kenngrößen, Vergleichsparameter mit dem GA, Verteilungsparameter der Signalamplitude, signalenergiebasierte Parameter)
- Signalparameter der HA (statistischen Kenngrößen, Vergleichsparameter mit dem GA, Verteilungsparameter der Signalamplitude, signalenergiebasierte Parameter).

4.6.2 Klassifikationsmethoden

Die entwickelten Parameter konnten genutzt werden, um eine Analyse von verschiedenen Klassifikationsmethoden durchzuführen. Dies ermöglichte die Untersuchung, ob Klassifikationsergebnisse von der verwendeten Methode abhängig sind bzw. welche Klassifikationsmethode sich im Bezug auf Qualität und Aufwand für die gegebene Fragestellung gut eignet.

Die LDA (Kapitel 2.5.2) wurde als relativ einfaches und schnelles Verfahren zur Erstellung einer Struktur, der linearen Diskriminanzfunktion, zur Trennung von Gruppen verwendet. Aufgrund der berechneten Diskriminanzfunktion erfolgte die Klassifikation der VEP. Eine ähnliche Methode stellt der NBK (Kapitel 2.5.1) dar, der sich durch das Verfahren zur Schätzung der Kovarianzmatrix von der LDA unterscheidet. Dieser wurde ebenfalls als Klassifikationsmethode verwendet und untersucht.

Die binäre logistische Regression (Kapitel 2.5.3) setzt keine Annahmen über die Verteilung der Parameter voraus. Damit ist sie für die Anwendung zur Klassifikation der entwickelten Parameter prinzipiell gut geeignet. Für die Auswahl der in das Regressionsmodell eingehenden Variablen existieren verschiedene Ansätze (Agresti 2002; Bewick et al. 2005). Es wurde die stepwise forward Methode verwendet. Bei dieser Methode wird bei jedem Modellierungsschritt ein Parameter mit hoher Signifikanz hinzugefügt, bis die optimale Regressionsgleichung, mit den entsprechenden Koeffizienten für die verwendeten Parameter, geschätzt werden konnte. Bei jeder Iteration erfolgte

dazu eine Evaluierung des Modells (WALD-Statistik, Likelihood ratio Test) (Agresti 2002; Bewick et al. 2005).

Als einfache und effiziente Klassifikationsmethode wurde weiter die KNN (Kapitel 2.5.4) verwendet und evaluiert. Die Anzahl der in die Entscheidung einzubeziehenden Nachbarn wurde auf 7 festgelegt (KNN), da dies bei Voruntersuchungen gute Ergebnisse zeigte und eine eindeutige Entscheidung ermöglichte. Die Bestimmung der Abstände zwischen den Merkmalen und damit die Festlegung der nächsten Nachbarn erfolgten durch die Berechnung der euklidischen Distanz. Das Klassifikationsergebnis wurde auf Grundlage der Mehrheit der Klassenzugehörigkeit der nächsten Nachbarn gebildet.

Mit der SVM (Kapitel 2.5.5) zur Klassifikation der VEP wurde ein relativ rechenintensives und aufwendiges Klassifikationsverfahren gewählt. Die SVM wurde mit einem linearen Kernel verwendet. Für einen Vergleich kamen zwei verschiedene Parametersätze zum Einsatz. Für eine Untersuchung wurde der reduzierte Parametersatz nach dem Wrapper-Ansatz benutzt. Da die SVM die Eigenschaft besitzt unwichtige Merkmalsvektoren, die weit von der Trennebene entfernt liegen und somit keine Stützvektoren bilden, nicht zu beachten, erfolgte zudem eine Klassifikation mit dem kompletten Parametersatz.

Die beim Training mit den verschiedenen Klassifikatoren gewonnenen Trennfunktionen bzw. Strukturen können gespeichert und für die spätere Klassifikation neuer Datensätze, ohne erneute Trainingsphase, verwendet werden.

Eine Überprüfung der verschiedenen verwendeten Klassifikationsverfahren erfolgte anhand normalverteilter, zufälliger Parameter. Die Bewertung der Klassifikationsqualität der verwendeten Klassifikationsmethoden kann dabei mittels der Evaluationsverfahren bzw. Kenngrößen durchgeführt werden. Bei Zufallsdaten sind hierbei eine Fehlerrate bzw. Sensitivität und Spezifität von jeweils 50 % zu erwarten.

4.6.3 Evaluation

Anhand der entwickelten und bewerteten Parameter kann durch verschiedene Klassifikationsverfahren eine Klassifikation und Analyse von Datenpopulationen bzw. ihrer Unterscheidbarkeit erfolgen. Diese Klassifikationsergebnisse müssen dabei allerdings auf ihre Qualität und Aussagekraft überprüft werden. Dazu wurden einige Methoden zur Systemevaluation verwendet bzw. an die speziellen Problemstellungen dieser Arbeit adaptiert.

Das Verfahren der multidimensionalen Skalierung (MDS) stellt die Lage von Objekten zueinander in einem zwei- oder höherdimensionalen Raum dar und ähnelt den Verfahren der Faktorenanalyse (Kruskal 1964a; Kruskal 1964b; Shepard 1962a; Shepard 1962b). Es kann jedoch, über Korrelations-

matrizen der Faktorenanalyse hinaus, jede Art von Ähnlichkeits- oder Unähnlichkeitsmatrizen analysieren. In dieser Arbeit wurde eine MDS durchgeführt und damit der Lösungsraum zur besseren Interpretierbarkeit in zwei Dimensionen geschätzt, wobei die Abstände der Objekte die Ähnlichkeiten widerspiegeln. Die MDS ermöglichte somit bei der Auswertung der analysierten Gruppen den hochdimensionalen Parameterraum der analysierten VEP im zweidimensionalen Raum abzubilden. Dazu erfolgte eine nichtmetrische multidimensionale Skalierung. Diese wurde mit Neuinitialisierung der Startkonfiguration zwanzigfach wiederholt. Die Bewertung der Qualität der Skalierung fand durch das Stress-Maß (Normiertes Varianzmaß zur Beurteilung der MDS, engl. Standardized residual sum of squares) statt (Kruskal 1964b). Durch die Anwendung der MDS konnten erste Einschätzungen über die Trennbarkeit und Aussagekraft der entwickelten Parameter getroffen werden.

Für eine hohe Aussagekraft bzw. statistisch sichere Ergebnisse sind große Datenmengen (> 1000 , optimal gegen unendlich) nötig. Aufgrund der begrenzten Anzahl von Datensätzen in den verschiedenen Subpopulationen (< 100) dieser Arbeit sind die Aussagekraft und statistische Sicherheit der Klassifikationsergebnisse begrenzt. Die Bootstrap-Methode (Chernick and Friis 2003; Efron 1979) soll hier durch resampling Abhilfe schaffen. Dabei werden die statistischen Aussagen wiederholt auf Basis einer Stichprobenmenge bestimmt. Man entnimmt aus der Gesamtstichprobenmenge, im Gegensatz zur „Jackknife-Methode“ mit Abstände der Objekte die Ähnlichkeiten, eine große Anzahl neuer Teil-Stichproben und berechnet für jede Teilstichprobe den Prüfwert (Webb 2002). Das Bootstrap-Verfahren wurde in der Arbeit zur Systemevaluation mit 1000-facher Wiederholung angewendet. Bei diesem Vorgehen entsteht eine empirische Verteilung, aus der sich das Konfidenzintervall ergibt. Dies gibt den Bereich an, in dem der gesuchte Wert mit einer bestimmten Vertrauenswahrscheinlichkeit liegt (Chernick and Friis 2003). Das Konfidenzintervall des Klassifikationsfehlers wurde mit einer Vertrauenswahrscheinlichkeit von 95 % überprüft. Damit war eine Bewertung der Klassifikatoren möglich (Delong et al. 1988).

Um die Güte bzw. Qualität des Klassifikationsmodells zu erhöhen wurde weiterhin ein Kreuzvalidierungs-Verfahren angewendet. In der Regel ist die Anzahl der dazu zur Verfügung stehenden Stichproben bzw. Messungen begrenzt. Das führt vor allem bei Klassifikationsverfahren, bei denen Stichproben zum Training und zum Test des Klassifikators notwendig sind, zu Problemen. Bei der Verwendung aller Messungen sowohl für Training als auch für den Test des Klassifikators („Resubstitution-Method“) würde der Generalisierungsfehler unterschätzt und sich erst bei sehr großen Stichprobenumfang und einem großen Verhältnis von Stichproben zur Merkmalsraumdimension an den tatsächlichen Generalisierungsfehler annähern (Fukunaga 1990; Webb 2002). Bei der „Holdout-Method“ hingegen erfolgt eine Unterteilung der Daten in zwei Gruppen (Training, Test). Dabei besteht jedoch das Problem, dass die Daten für jede Gruppe reduziert werden. Ein weiteres Problem stellt die Entscheidung dar, wie die Aufteilung der Daten erfolgt (Fukunaga 1990;

Webb 2002). Da in den einzelnen Teilgruppen der in der Arbeit verwendeten Populationen nur eine relativ geringe Anzahl an Messungen vorhanden war, wurde als Kreuzvalidierungsverfahren hier eine Abwandlung der „Leave-One-Out-Method“ (Fukunaga 1990; Webb 2002) angewendet. Zur besseren Nutzung der Daten erfolgte eine zufällige Unterteilung der Messungen in Trainingsgruppe (70 %) und Testgruppe (30 %). Für eine Klassifikation erfolgte eine 1000-fache Wiederholung der Unterteilung in neue Test- und Trainingsgruppen entsprechend der Bootstrap-Methode.

Mittels der Testgruppe erfolgte eine Überprüfung der Klassifikation für jede Klassifikationsmethode. Die Klassifikationsfehlerrate bzw. die Rate der richtigen Klassifikationen bilden dabei die Grundlage der Bewertung. Daraus abgeleitet wurden die Sensitivität und Spezifität bestimmt. Die Sensitivität (Gleichung (4.32)) gibt dabei die Richtigpositiv-Rate, also Anteil der richtig als positiv erkannten Fälle von allen positiven Fällen an (erkannter Anteil der Erkrankten von allen Erkrankten).

$$\text{Sensitivität} = \frac{\text{Anzahl der richtig positiven}}{\text{Anzahl der richtig positiven} + \text{Anzahl der falsch negativen}} \quad (4.32)$$

Die Spezifität (Gleichung (4.33)) gibt die Richtignegativ-Rate, also Anteil der richtig als negativ erkannten Fälle von allen negativen Fällen an (erkannter Anteil der Gesunden von allen Gesunden).

$$\text{Spezifität} = \frac{\text{Anzahl der richtig negativen}}{\text{Anzahl der richtig negativen} + \text{Anzahl der falsch positiven}} \quad (4.33)$$

Zur Beurteilung und Darstellung der Klassifikationsgüte wurde weiterhin die „Receiver Operating Characteristic“ (ROC) (Bild 4.16) genutzt (DeLong et al. 1988; Webb 2002). Zur Berechnung der ROC wird für jeden Schwellwert die Sensitivität und Spezifität bestimmt und im Diagramm abgetragen. Eine Klassifikation ist dabei umso besser, je weiter die Kurve sich der linken oberen Ecke nähert (Bild 4.16). Als quantitatives Maß zur Bewertung dient dabei die Fläche unter der ROC-Kurve (AUC; engl. Area Under Curve), die zwischen 0 und 1 liegen kann (Bild 4.16). Ein Wert von 0,5 bedeutet dabei eine schlechte Klassifikation (Zufall) und ein Wert von 1 das maximal erreichbare Klassifikationsergebnis.

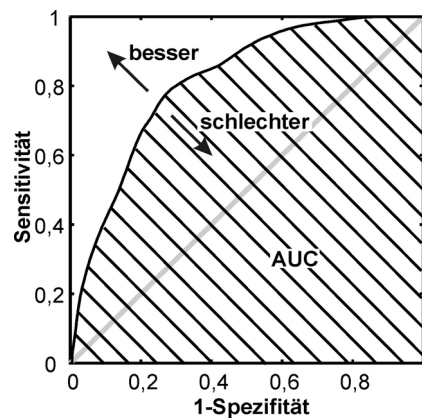


Bild 4.16: Beispiel einer Receiver Operating Characteristic (ROC): eine Verschiebung der Kurve in Richtung der linken oberen Ecke würde ein besseres Klassifikationsergebnis bedeuten. Dementsprechend gibt das quantitative Maß Fläche unter der ROC-Kurve (AUC) Auskunft über die Qualität des Klassifikators.

Die Klassifikation der Daten wurde mittels Zufallsdaten überprüft. Bei einer großen Menge normalverteilter Daten sollte der Klassifikationsfehler bei 50 % liegen. Weiterhin wären eine Sensitivität und Spezifität von jeweils 50 % zu erwarten, und die ROC würde einer Diagonalen entsprechen. Zur Evaluation der Klassifikatoren wurden pseudozufällige, normalverteilte Daten in einer Matrix der Dimensionen 100 Merkmale und 1000 Personen (zu zwei Gruppen je 500 Personen) generiert. Mit dieser Testmatrix wurde die Klassifikation der beiden Gruppen mit den verwendeten Klassifikatoren (Kapitel 4.6.2) unter Anwendung des Bootstrappings und der Kreuzvalidierung vorgenommen. Die Analyse der Ergebnisse erfolgte anhand der Klassifikationsfehler und deren Verteilung, Sensitivität und Spezifität sowie an anhand der ROC.

5 Ergebnisse

5.1 Überblick Ergebnisse

Im Rahmen der Arbeit wurden verschiedene Methoden entwickelt, angepasst sowie angewandt und so ein Konzept zur objektiven Untersuchung und Bewertung des visuellen Systems bzw. der visuellen Pfade geschaffen. Dieses methodische Konzept ist in Bild 5.1 im Überblick dargestellt.

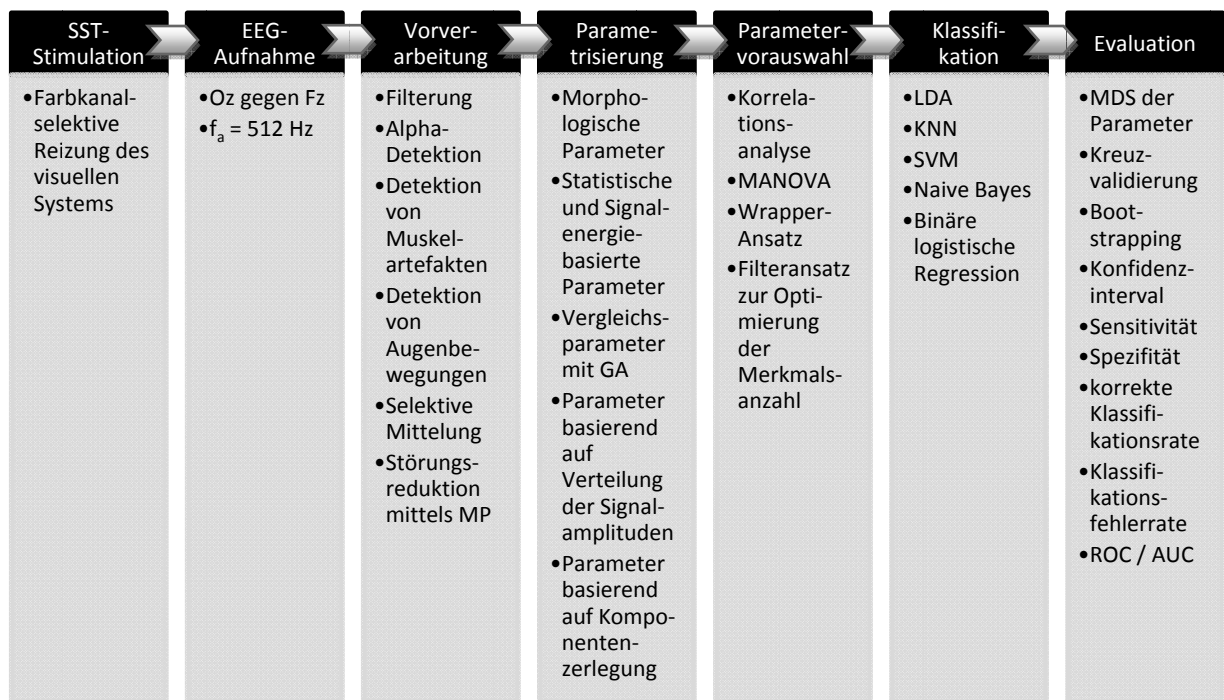


Bild 5.1: Die entwickelten und verwendeten Verfahren sind als methodischer Ablauf dargestellt.

Die Ergebnisse der Vorverarbeitungsalgorithmen, die Untersuchung der Einflussfaktoren, die Bewertung der Parameter und Klassifikatoren sowie die Ergebnisse der Klassifikation der parametrisierten Signale mit ihrer diagnostischen Aussagekraft werden im Folgenden dargelegt.

5.2 Ergebnisse Vorverarbeitung

Die Ergebnisse der implementierten Algorithmen zur Signalvorverarbeitung für eine SNR-Verbesserung werden im Folgenden dargestellt. Zur Entfernung von Elektrodrift, Netzstörungen und anderer Artefakte wurden die Signale gefiltert und referenziert (Bild 5.2). Das Rohsignal ist in Bild 5.2 A zu sehen. Die Wirkung der Referenzierung und Filterung ist deutlich zu erkennen (Bild 5.2 B). Die Offsetverschiebung sowie der Trend wurden entfernt, zudem sind die extremen Störamp-lituden von mehr als 100 μ V ebenfalls deutlich reduziert.

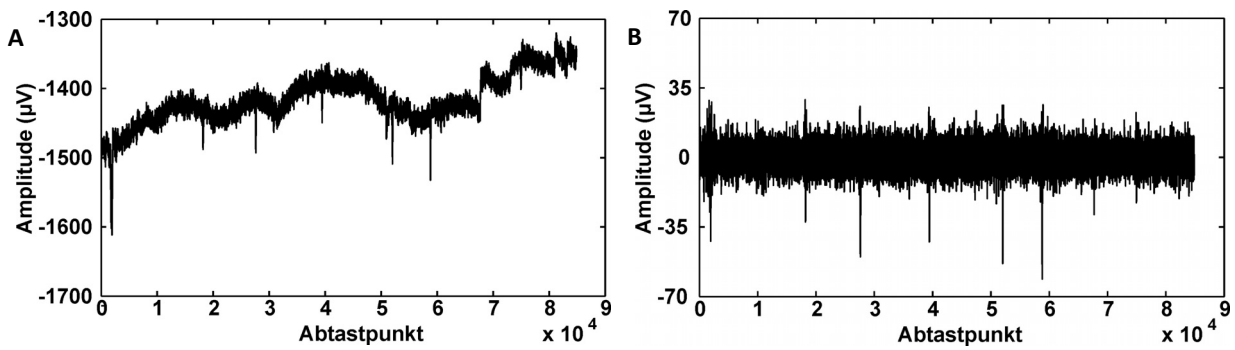


Bild 5.2: Rohsignal einer EEG Aufnahme (A). Das gefilterte und referenzierte Signal zeigt deutlich weniger Artefakte (B).

Die auf Grundlage des Triggersignals segmentierten Daten konnten mittels der Artefakt-detektoren untersucht werden. Erkannte Artefakte sind beispielhaft in Bild 5.3 bis Bild 5.5 dargestellt. Im Bild 5.3 A sind die hochfrequenten, starken Amplituden, die aufgrund von Muskelaktivität im EEG sichtbar sind, zu erkennen. Diese überlagern deutlich das VEP. Muskelartefakt-behaftete Segmente wurden detektiert (siehe Kapitel 4.4, Gleichungen (4.4), (4.5), (4.6), Bild 5.3 B) und von einer Mittelung ausgeschlossen.

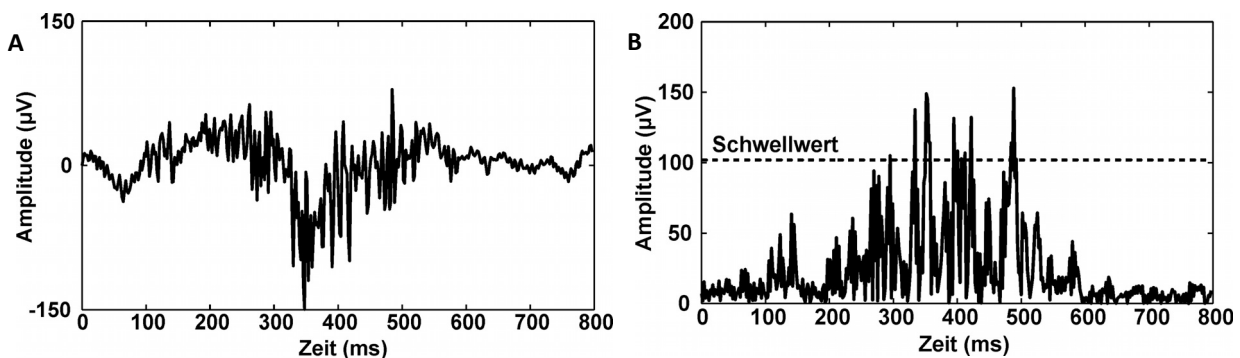


Bild 5.3: Beispiel eines Segments mit Kontamination durch Muskelartefakte (A) und die Amplituden nach Faltung mit einem Template sowie der entsprechende Schwellwert (B).

Augenbewegungen führen ebenfalls zu erheblichen Amplitudenwerten (Bild 5.4 A), was sich in einer starken spektralen Leistung zeigt (Bild 5.4 B). Da Augenbewegungen relativ langsam und energiereich sind, können sie gut durch einen Schwellwert im niederfrequenten Bereich zwischen 1 Hz und 5 Hz (Analysebereich) detektiert werden.

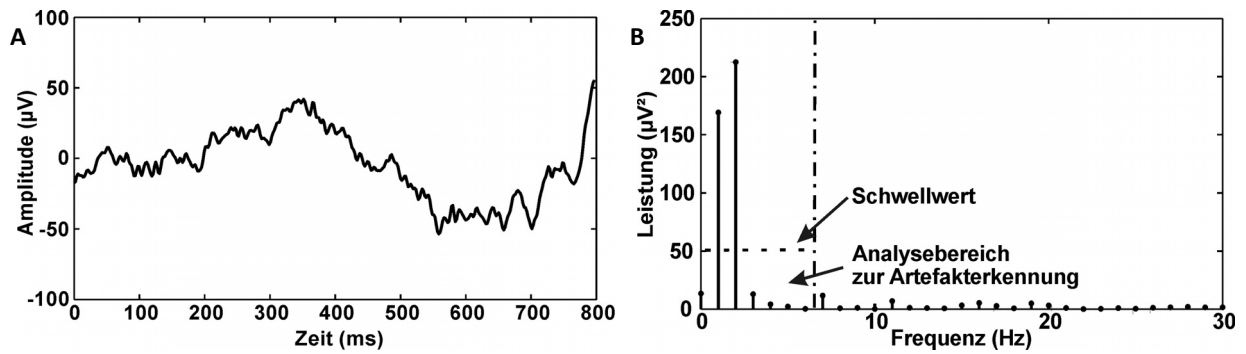


Bild 5.4: Beispiel eines Segments mit Kontamination durch Augenbewegung (A) und die spektrale Leistung sowie der untersuchte Bereich des Schwellwerts (B).

Ein wichtiges zu erkennendes Artefakt sind die Alpha-Wellen (Bild 5.5 A), welche die VEP ebenfalls deutlich überlagern. Mit der RAE (siehe Gleichung (4.8)) können diese Segmente anhand des relativen Vergleichs von E_{α} zu E_{Gesamt} (Bild 5.5 B) erkannt und von der weiteren Analyse und Mittelung ausgeschlossen werden (siehe Kapitel 4.4).

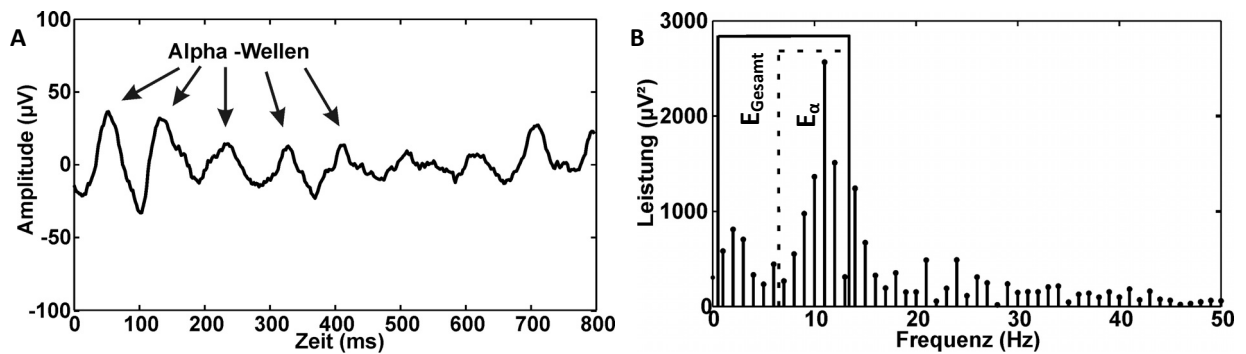


Bild 5.5: Beispiel eines Segments welches mit Alpha-Aktivität kontaminiert ist (A). Die spektrale Leistung anhand des kontaminierten Segments (B). Die Alpha-Aktivität wird durch den Vergleich der spektralen Leistung im Alpha-Bereich (E_{α} , 8 - 13 Hz) und im Gesamtenergie-Bereich (E_{Gesamt} , 1 - 13 Hz) bestimmt.

Die starke technische Störung (Bahnfrequenz, $16 \frac{2}{3}$ Hz), die im Bereich des physiologischen Antwortsignals auftrat, wurde mittels des Komponentenzерlegungsverfahrens MP entfernt. Der Algorithmus zeigte sehr gute Ergebnisse im Bezug auf die Erhöhung des SNR (Bild 5.6). Das artefaktbehaftete VEP ist in Bild 5.6 A gezeigt. Aufgrund des schlechten SNR ist eine Auswertung bzw. Parametrisierung nicht möglich. Die starke Energie dieser Störung, vor allem im Vergleich zum Nutzsignal, ist in Bild 5.6 B zu erkennen. Durch die Anwendung des MP-Verfahrens war eine selektive Entfernung dieser Störkomponente ohne Beeinflussung des Nutzsignals möglich. Das SNR wurde damit deutlich angehoben (Bild 5.6 C), was sich auch durch die Entfernung der Störkomponenten im Spektrum (Bild 5.6 D) zeigt.

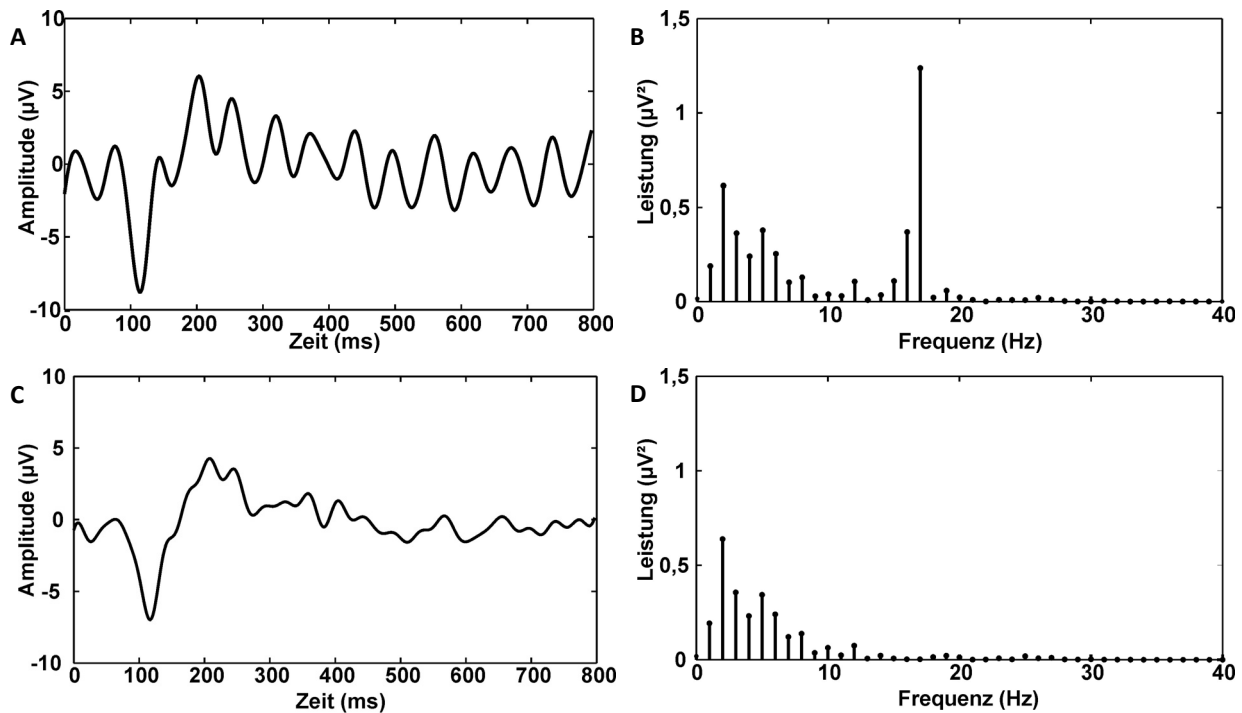


Bild 5.6: Gemittelttes Antwortsignal mit technischer Störung (A), Leistungsspektrum des artefaktbehafteten Signals mit deutlicher Spektrallinie bei 17 Hz (B), Antwortsignal nach Entfernung des Artefakts mittels MP-Verfahren (C) sowie dessen Spektrum (D).

Auf Grundlage der Vorverarbeitungsalgorithmen und Artefaktdetektoren erfolgte die Verarbeitung der Rohsignale und Klassifizierung der Signalsegmente. Die Erhöhung des SNR durch artefaktbereinigte Mittelung ist in Bild 5.7 gezeigt.

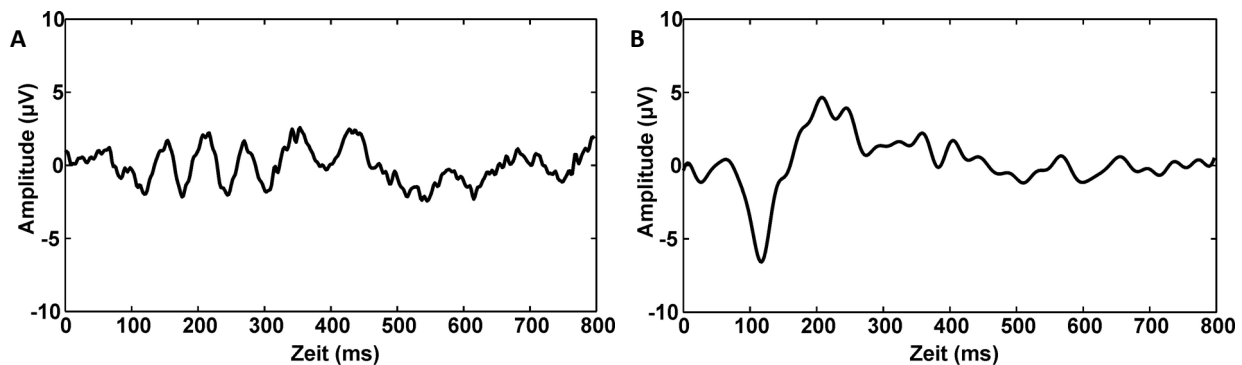


Bild 5.7: Mittelung aller Segmente einer artefaktbehafteten Messungen (A). Mittelung der Segmente nach Anwendung der Artefaktdetektoren (B).

Durch die Entfernung der Störungen war es bei dieser Messung möglich, ein VEP zu erkennen (Bild 5.7 B), welches bei einer Mittelung ohne Artefaktelimination (Bild 5.7 A) nicht auswertbar war.

Die Wirkung der Mittelung wurde im Hinblick auf Mittelungstiefe bzw. mittels Gruppenmittelung auf Signalveränderungen während des Messverlaufs untersucht. Zur Vermeidung zusätzlicher Einflüsse und Signalmanipulationen wurden für diese Analysen keine Artefaktdetektoren verwendet.

Veränderungen des berechneten VEP, über die Anzahl der in die Mittelung einbezogenen Segmente, sind in Bild 5.8 dargestellt.

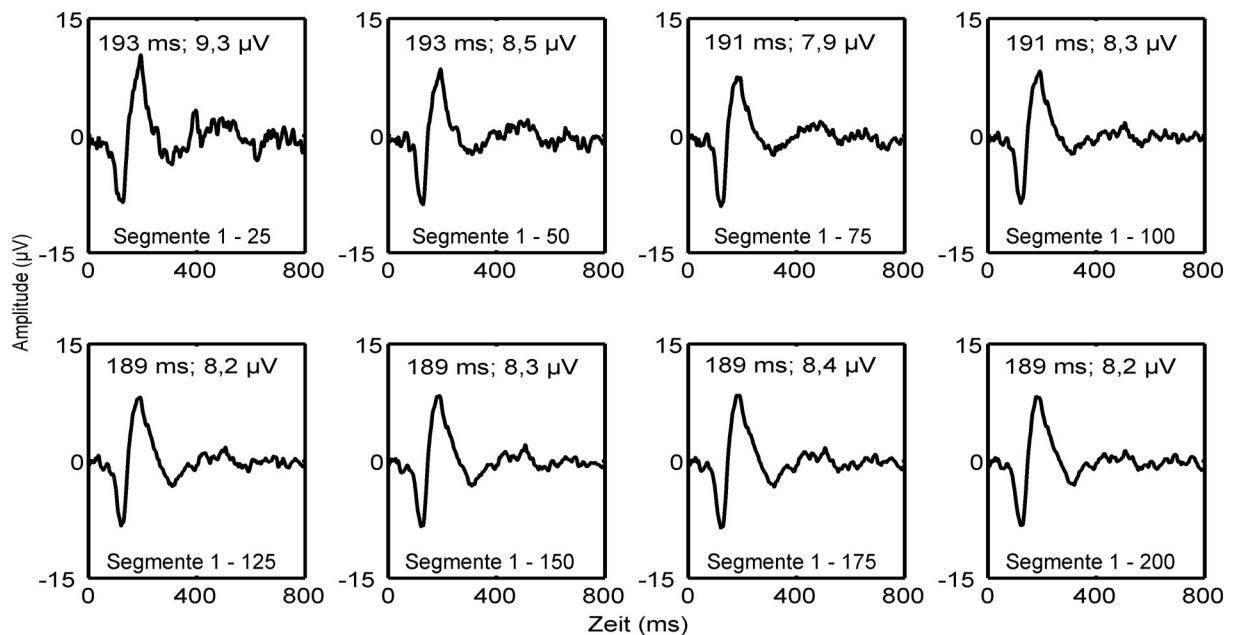


Bild 5.8: Darstellung eines visuell evozierten Potenzials und damit verbundene Veränderung des Signal-Rausch-Abstands bei Erhöhung der Anzahl an Mittelungen um jeweils 25 Segmente. Die Latenz und Amplitude der gemittelten Hauptantwort ist für das jeweilige Mittelungsfenster dargestellt.

Wie in Bild 5.8 zu sehen ist, wurde das berechnete VEP von 25 bis zu 200 Segmenten kaum beeinflusst. Die Amplitude veränderte sich nur im Bereich von 1,4 μV . Der positive Peak zeigt ebenso nur leichte Schwankungen von 4 ms sowie eine geringe Verschmierung aufgrund der Mittelung. Die Verbesserung der SNR mit Erhöhung der Mittelungstiefe war besonders im Vergleich zwischen 25 und 100 gemittelten Segmenten zu erkennen. Hier stieg das SNR von 13,5 dB auf 15,8 dB. Ab einer Anzahl von 100 Segmenten konnten keine eindeutige Verbesserung des SNR (14,8 dB bis 15,2 dB) beobachtet werden.

Die Veränderung eines gemittelten VEP mit einer Mittelungstiefe von 25 Segmenten, einer 200 Segment umfassenden Messung, über die Messdauer war ebenfalls gering (siehe Bild 5.9). Die 8 gemittelten Segmentgruppen wiesen nur geringe Latenzverschiebungen des Peaks von 3 ms auf. Bei den Peakamplituden zeigte sich ein ähnliches Bild. Diese bewegten sich zwischen 6,7 μV und 10,7 μV , wobei dies die Extremwerte für die Segmente 26 - 50 und 76 - 100 darstellte. Die restlichen, gemittelten Segmentbereiche besaßen Peakamplituden zwischen 8,0 μV und 9,8 μV . Es zeigte sich über die Zeit keine entscheidende Veränderung des Antwortsignals, die durch eine Mittelung zu falschen Ergebnissen führen würde. Aufgrund der relativ geringen Mittelungstiefe war jedoch ein verhältnismäßig schlechtes SNR der gemittelten Segmentbereiche zwischen 12,0 dB und 14,5 dB zu erkennen.

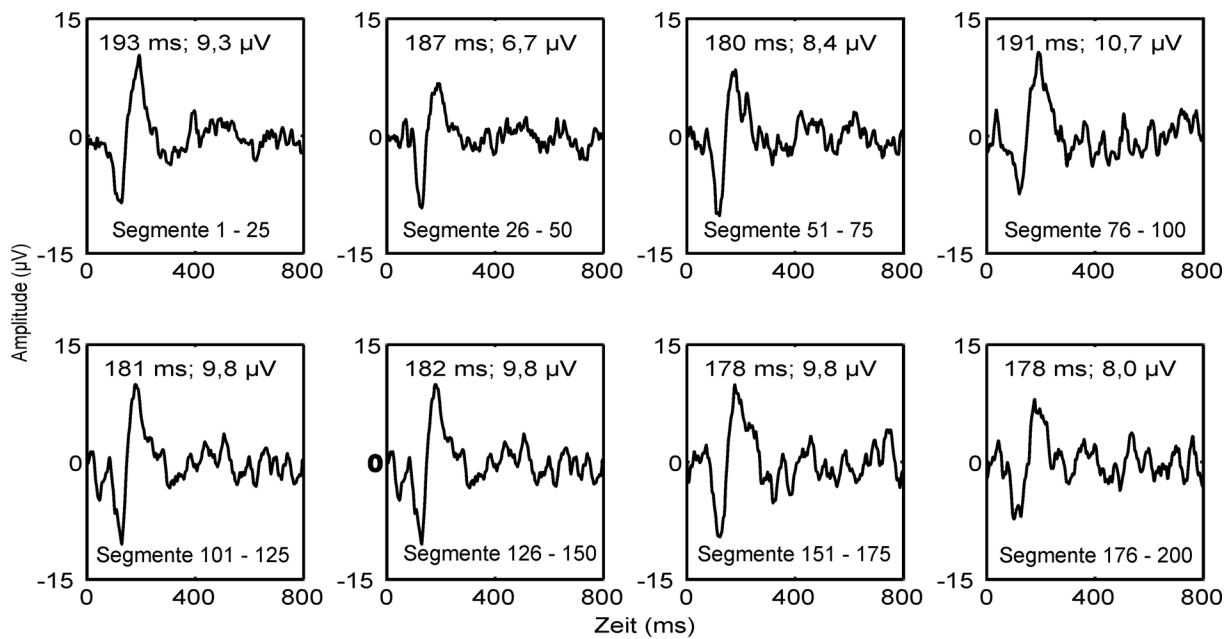


Bild 5.9: Mittelung eines Reizantwortsignals über 25 Segmente bei Verschiebung dieses Fensters über den Zeitverlauf einer Messung bis 200 Segmente. Die Latenz und Amplitude der gemittelten Hauptantwort ist für das jeweilige Mittelungsfenster dargestellt.

Auf Basis der Untersuchungen zur Mittelungstiefe wurde diese auf $N_{\text{sol}} = 100$ Segmente festgelegt. In Bild 5.10 ist der Einfluss der selektiven Mittelung zu sehen. Die Auswahl der besten 100 Segmente zur Mittelung (Bild 5.10 B) führte zu einer Erhöhung des SNR gegenüber der Mittelung aller Segmente (Bild 5.10 A). Im dargestellten Beispiel entstand kein Latenzunterschied zwischen den beiden Methoden, wobei jedoch durch die selektive Mittelung eine deutliche Erhöhung der Spitze-Spitze-Amplitude um $8 \mu\text{V}$ erzielt werden konnte.

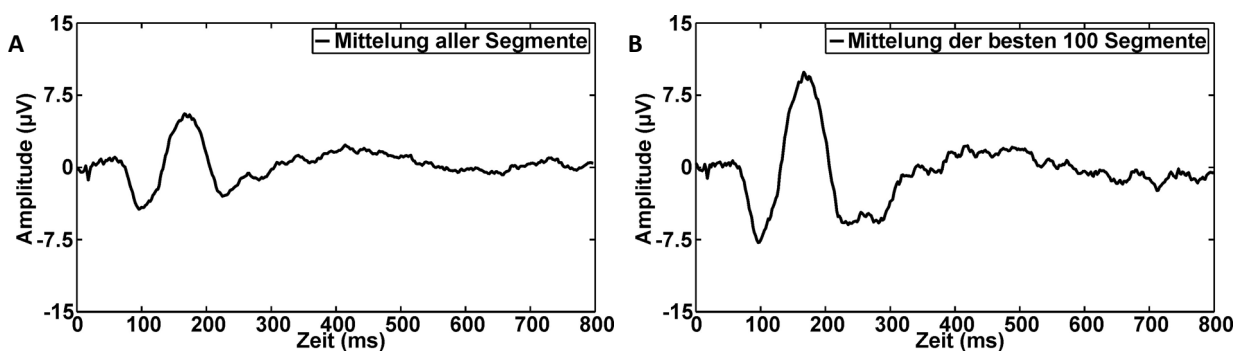


Bild 5.10: Mittelung aller Segmente eines Messsignals (A). Selektive Mittelung der besten 100 Segmente nach Ausschluss der durch Artefaktdetektoren erkannten Störungen (B).

Auf Basis der Signalvorverarbeitung mit den entsprechenden Algorithmen zur Erkennung und zum Ausschluss bzw. zur Elimination von Störungen sowie der Mittelung ist es möglich, aus dem EEG-Rohsignal die VEP mit hohem SNR (ca. 15 dB) zu extrahieren. Damit wurden die Voraussetzungen für eine Weiterverarbeitung, Parametrisierung sowie Analyse der farbkanaalselektiven Reizantwortsignale geschaffen.

5.3 Untersuchung von Einflussfaktoren

Um verschiedene Einflussfaktoren und Randbedingungen der Messungen, wie beispielsweise Alter, Stimulationsreihenfolge, Untersuchungsreihenfolge usw. zu analysieren und in die Ergebnisinterpretation einschließen zu können, wurden diese in einigen Voruntersuchungen analysiert. Die Betrachtungen beruhten auf den Daten gesunder Probanden.

Die Funktion der selektive Zapfenreizung wurde anhand eines Adaption- und Zapfenbleichungs-experiments, basierend auf der Isolations-Technik von Stiles (Stockman and Sharpe 1999), untersucht (siehe Kapitel 4.2). Nach einer selektiven Bleichung erfolgte eine spezifische Zapfenstimulation mit den entwickelten Stimulationssequenzen (siehe Kapitel 4.2). Die Regeneration der Zapfenempfindlichkeit konnte mittels EEG überprüft werden. Der Verlauf der Regeneration bzw. der Reizantwortsignale der S-Zapfen und L/M-Zapfen über die Zeit ist in Bild 5.11 gezeigt.

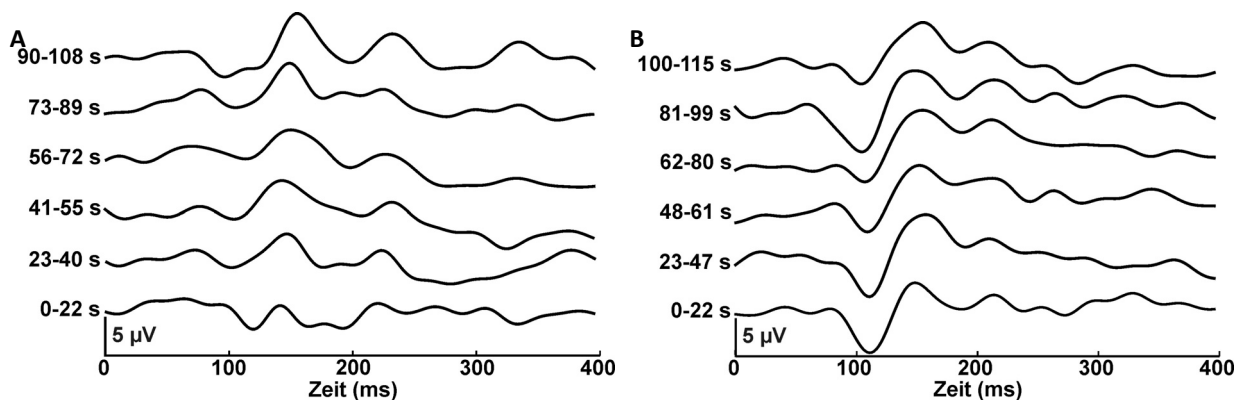


Bild 5.11: Antwortsignale in der Regenerationszeit während S-Zapfenstimulation (A) und L/M-Zapfenstimulation (B) nach 10 min S-Zapfenbleichung. Die Zeitangaben neben den Kurven entsprechen dem Zeitfenster der gemittelten Segmente nach der Reizung. Aufgrund des zufälligen Interstimulusintervalls sind die Endpunkte nicht äquidistant.

Nach 10 minütiger S-Zapfenbleichung ist im Antwortsignal bei selektiver S-Zapfenstimulation (Bild 5.11 A) im ersten Mittelwertfenster (0 - 22 s) kein signifikantes VEP zu erkennen. Nach 23 - 40 s entsteht ein kleines Antwortsignal. Ab 55 s ist die S-Zapfen-Antwort sichtbar. Im Gegensatz dazu ist die L/M-Zapfen-Antwort (Bild 5.11 B) von der Bleichung nicht betroffen. Nach der S-Zapfenbleichung und L/M-Zapfen-Stimulation ist das VEP zu jedem Zeitpunkt deutlich sichtbar.

Ein erfolgreiches Adaptionsexperiment zur Bleichung der L/M-Zapfen konnte mit der Adaptionsbox nicht durchgeführt werden. Mit den vorhandenen Lichtquellen konnte für eine ähnlich starke Bleichung wie die S-Zapfenbleichung, aufgrund der breitbandigen Spektralverteilung der Lichtquellen, nicht genügend Energie, speziell im Bereich des Empfindlichkeitsmaximums der L- und M-Zapfen deponiert werden, ohne eine Gefährdung des Auges auszuschließen. Die mit der Adaptionsbox erzielte L/M-Zapfenbleichung war zu gering bzw. bildete sich vermutlich zu schnell zurück, um diese unter entsprechender Mittelung von EEG-Daten geeignet darstellen zu können.

Ausgehend von den beiden Stimulationssequenzen wurde der Einfluss der Stimulationsreihenfolge auf die Untersuchungen anhand der morphologischen Parameter im Zeitbereich untersucht. Dazu wurden die Ergebnisse einer S-Zapfenstimulation, gefolgt von einer L/M-Zapfenstimulation, gegen die Ergebnisse einer L/M-Zapfenstimulation, gefolgt von einer S-Zapfenstimulation mittels MANOVA statistisch ausgewertet. Es ergaben sich für die verschiedenen Parameter p-Werte von $p_{N1} = 0,23$, $p_{P1} = 0,87$, $p_{\text{Anstieg}} = 0,69$, $p_{\text{Fläche}} = 0,34$ und $p_{p2p} = 0,25$. Alle p-Werte waren deutlich größer als das Signifikanzlevel von $p = 0,05$, woraus folgt, dass keine signifikanten Unterschiede zwischen den Parametern in Abhängigkeit von der Stimulationsreihenfolge existierten.

Weiterhin wurden die Unterschiede zwischen den Ergebnissen der beiden Augen mittels Korrelationskoeffizienten im Intraokularvergleich analysiert. Dieser zeigte eine gute Übereinstimmung der Ergebnisse zwischen OD und OS am Beispiel des Parameters p2p (Bild 5.12). Für BK und RGK ergaben sich hier $r = 0,79$ bzw. $r = 0,92$ bei einem kritischen Korrelationskoeffizient $r_{\text{krit}} = 0,21$ und $\alpha = 0,05$.

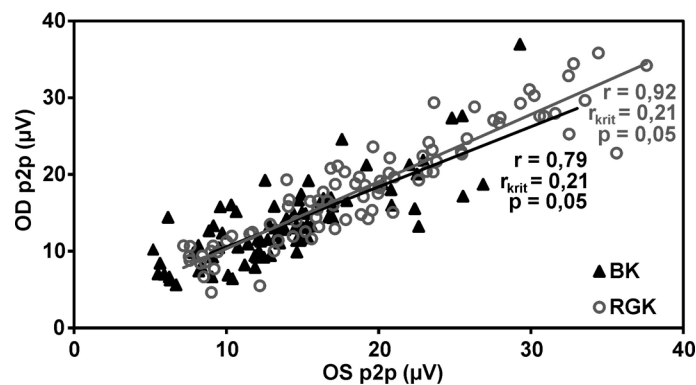


Bild 5.12: Intraokularvergleich am Beispiel des Parameters p2p. Blau-Kanal (BK) und Rot-Grün-Kanal (RGK) zeigten mit Korrelationskoeffizienten von $r = 0,79$ bzw. $r = 0,92$ eine hohe Übereinstimmung zwischen rechtem (OD) und linkem Auge (OS).

Für die weiteren Parameter im Zeitbereich sind die Ergebnisse in Tabelle 5.1 aufgeführt. Es konnten signifikante Korrelationen von $r > 0,68$ ($r_{\text{krit}} = 0,21$) der beiden untersuchten Augen für die Parameter bei $\alpha = 0,05$ festgestellt werden.

Tabelle 5.1: Korrelationskoeffizienten (r) des Intraokularvergleichs (OD vs. OS) bei $r_{\text{krit}} = 0,21$ und $\alpha = 0,05$.

	Parameter	N1	P1	Anstieg	Fläche	p2p
r	Blau-Kanal	0,79	0,76	0,68	0,76	0,79
	Rot-Grün-Kanal	0,87	0,97	0,87	0,89	0,92

Um einen Einfluss von der Stimulationsreihenfolge jedoch generell auszuschließen, erfolgte eine symmetrische Reizung bezüglich der Stimulationsreihenfolge und der Untersuchungsreihenfolge des untersuchten Auges.

Angesichts der starken Altersunterschiede der untersuchten Probanden- und Patientengruppe wurde die Abhängigkeit vom Alter untersucht. Die Altersstruktur der untersuchten Personen ist in Bild 5.13 A als Histogramm dargestellt. Aufgrund der Verteilung wurden zwei Gruppen (13 bis 44 Jahre bzw. 47 bis 85 Jahre) gebildet. In Bild 5.13 B sind beispielhaft für den Parameter N1-Latenz die Abhängigkeit der Messwerte im Bezug auf das Alter bzw. die zwei Altersgruppen zu erkennen.

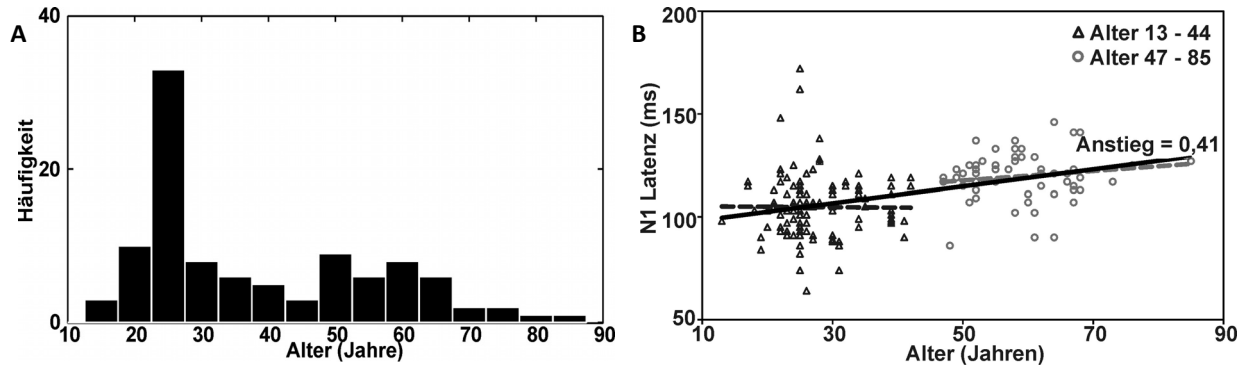


Bild 5.13: Histogramm der Altersverteilung der untersuchten Population (A). Beispielhafte Darstellung der Altersabhängigkeit des Parameter N1-Latenz (B).

Die Unterschiede der Analyseparameter der Altersgruppen wurden mittels MANOVA auf ihre statistische Signifikanz überprüft. Die berechneten p-Werte lauteten $p_{N1} < 0,001$, $p_{P1} < 0,001$, $p_{\text{Anstieg}} = 0,13$, $p_{\text{Fläche}} = 0,61$ und $p_{p2p} = 0,02$. Die Parameter p2p, N1 und P1 zeigten signifikante Unterschiede zwischen den Altersgruppen ($p < 0,05$), wobei Anstieg und Fläche keine signifikanten Unterschiede aufwiesen ($p > 0,05$). Damit konnte eine Altersabhängigkeit nicht ausgeschlossen werden. Durch die Verwendung der altersangepassten Teilpopulationen in den weiteren Betrachtungen wurde dieses Ergebnis berücksichtigt.

Die an acht Probanden durchgeführten Wiederholungsmessungen zeigten keine deutlichen Unterschiede in Form und Latenz der VEP. Dies ist in Bild 5.14 beispielhaft an einer Blau-Kanal-Wiederholungsmessung ($r = 0,86$) und einer Rot-Grün-Kanal-Wiederholungsmessung ($r = 0,92$) eines Probanden, mit einem Abstand von ca. einem Jahr, deutlich zu erkennen.

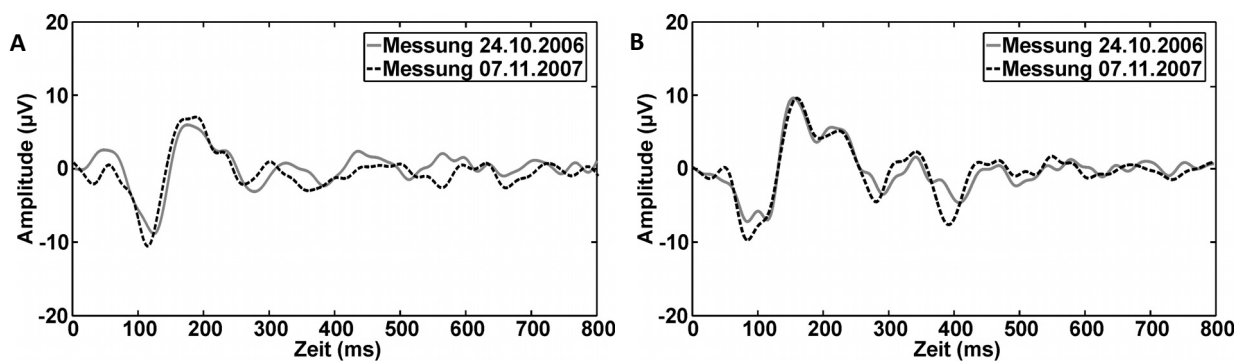


Bild 5.14: Wiederholungsmessung eines Probanden bei Stimulation des Blau-Kanals (A) und des Rot-Grün-Kanals (B) mit einem Abstand von ca. einem Jahr.

5.4 Aussagekraft der entwickelten Parameter

Anhand der vorgestellten Methoden zur Parametrisierung der VEP konnten 35 Parameter bestimmt werden (siehe Kapitel 4.5). Diese wurden zur Klassifikation in Gruppen zusammengefasst. Die Signifikanz der verschiedenen Merkmale wurde statistisch überprüft. Die Resultate werden im Folgenden dargestellt.

Die morphologischen Parameter des Zeitbereichs basieren auf der morphologischen Struktur der VEP und konnten aus diesem Grund nur bei Signalen ausgewertet werden, welche ein Reizantwortsignal aufwiesen. Darum wurde deren Trennkraft zur Unterscheidung der Farbkanäle (Tabelle 5.2) und der altersangepassten Probanden von Glaukompatienten im Frühstadium (Tabelle 5.3) untersucht.

Tabelle 5.2: Mittelwert (μ), Standardabweichung (σ) sowie absolute Differenz der Parametermittelwerte (Δ) der Parameter des Zeitbereichs basierend auf der morphologischen Struktur des VEP der Probandenpopulation. Die statistische Analyse der Unterschiede zwischen Blau-Kanal (BK) und Rot-Grün-Kanal (RGK) erfolgte mittels MANOVA.

Parameter	BK (n = 178) $\mu \pm \sigma$	RGK (n = 183) $\mu \pm \sigma$	Δ	p-Wert
N1 (ms)	110,0 \pm 16,2	95,0 \pm 18,6	15,0	< 0,001
P1 (ms)	183,0 \pm 29,3	150,0 \pm 25,7	33,0	< 0,001
Anstieg ($\mu V/ms$)	0,2 \pm 0,1	0,4 \pm 0,2	0,2	< 0,001
Fläche (μVms)	552,0 \pm 278,3	806,0 \pm 402,2	254,0	< 0,001
p2p (μV)	14,0 \pm 5,3	19,0 \pm 7,4	5,0	< 0,001

Mittelwerte (μ) und Standardabweichung (σ) der Parameter für BK und RGK sind in Tabelle 5.2 dargestellt. Die Parameter N1 und P1 der Farbkanäle unterschieden sich deutlich. Die Latenzen des RGK waren deutlich geringer als die des BK. Die absolute Differenz (Δ) bei P1 war mit 33 ms deutlicher als bei N1 (15 ms). Für die Parameter Anstieg, Fläche und p2p zeigten sich für den RGK größere Werte als für den BK. Die Unterschiede zwischen den Farbkanälen waren mit $p < 0,001$ für alle Parameter statistisch hoch signifikant.

Für GK und aP bestätigen sich die Beobachtungen der Unterschiede zwischen den Farbkanälen. Aus Tabelle 5.3 geht hervor, dass zwischen GK und aP im RGK keine signifikanten Unterschiede der morphologischen Parameter des Zeitbereichs feststellbar waren ($p > 0,05$). Im BK hingegen zeigte sich für den Parameter Anstieg ein signifikanter Unterschied ($p < 0,05$). P1 erreichte fast das Signifikanzlevel. Die Parameter N1, Fläche und p2p waren zwischen GK und aP nicht signifikant verschieden. Signifikante Unterschiede wurden nur im BK gefunden, wobei zu beachten ist, dass hier nur Patienten mit Glaukom im Anfangsstadium in die Analyse eingingen.

Tabelle 5.3: Mittelwert (μ), Standardabweichung (σ) sowie absolute Differenz der Parametermittelwerte (Δ) der Parameter des Zeitbereichs basierend auf der morphologischen Struktur des VEP. Die statistische Analyse der Unterschiede zwischen Glaukompatienten (GK) und altersangepassten Probanden (aP) des Blau-Kanals (BK) und Rot-Grün-Kanals (RGK) erfolgte mittels MANOVA.

Parameter	BK				RGK			
	GK (n = 45) $\mu \pm \sigma$	aP (n = 62) $\mu \pm \sigma$	Δ	p-Wert	GK (n = 49) $\mu \pm \sigma$	aP (n = 63) $\mu \pm \sigma$	Δ	p-Wert
N1 (ms)	121,0 \pm 18,1	118,0 \pm 13,1	3,0	0,32	108,0 \pm 28,6	106,0 \pm 14,9	2,0	0,58
P1 (ms)	199,0 \pm 33,1	188,0 \pm 28,9	11,0	0,07	165,0 \pm 39,9	162,0 \pm 30,6	3,0	0,66
Anstieg (μV/ms)	0,16 \pm 0,1	0,23 \pm 0,1	0,07	0,01	0,31 \pm 0,2	0,34 \pm 0,2	0,03	0,37
Fläche (μVms)	486,0 \pm 408,6	573,0 \pm 307,9	87,0	0,23	707,0 \pm 386,1	715,0 \pm 366,2	8,0	0,91
p2p (μV)	12,0 \pm 10,2	14,0 \pm 6,3	2,0	0,21	14,0 \pm 7,9	16,0 \pm 6,0	2,0	0,22

Desweiteren wurden die auf Basis von Komponentenzzerlegungsverfahren, Fitting, Signalenergie, Signalvergleich bzw. statistischen Methoden entwickelten Parameter (Kapitel 4.5) auf ihre Aussagekraft zur Trennung von BK und RGK bzw. aP und GK sowie aP und sGK mittels MANOVA untersucht. Die Auswertung erfolgte in gleicher Weise wie für die morphologischen Parameter des Zeitbereichs. Für die Unterscheidung der Farbkanäle ergaben sich daraus 109 signifikante Merkmale ($p < 0,05$). Die signifikanten Merkmale zur Unterscheidung der Farbkanäle sind in Tabelle 5.4 aufgeführt.

Tabelle 5.4: Statistisch signifikante Merkmale zur Unterscheidung der Farbkanäle (BK, RGK).

Parameter	signifikante Merkmale
Hadamardkoeffizienten GA-Analyse	1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16
Hadamardkoeffizienten Kreuzanalyse	1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 11
Statistisch signifikante Abtastpunkte	1, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 13
Waveletkoeffizienten GA-Analyse	2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 14, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23
Waveletkoeffizienten Kreuzanalyse	1, 2, 3, 4, 5, 6, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21
MP-Parameter Energieanteil des Atoms	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10
MP-Parameter Lokalisation des Atoms	3
MP-Parameter Mittenfrequenz des Atoms	2
Statistischen Kenngrößen	Maximum des normierten VEP
	Minimum des normierten VEP
	Schiefe des normierten VEP
	Maximum der HA des VEP
	Minimum der HA des VEP
	Mittelwert der HA des VEP
	σ der HA des VEP
	Varianz der HA des VEP
Vergleichsparameter mit dem GA	Cov mit GA
	Cov der HA mit GA
	MSE zwischen HA des Signal und GA
	MI in Bezug zum GA
	RE
Verteilungsparameter der Signalamplitude	σ der Differenz zwischen HA des Signal und GA
	σ des Histogramms
	SSE des Polynom-Fit
	Anstieg des Polynom-Fit der HA
	SSE des Polynom-Fit der HA
Signalenergiebasierte Parameter	σ des Histogramms der HA
	AnS des normierten VEP
	Entropie des normierten VEP
	Entropie der HA des VEP
	Energie der HA des VEP
	AS der HA des VEP
	AnS der HA des VEP

Weiterhin wurden die Parameter auf Ihrer Trennkraft bezüglich aP und sGK analysiert. Die Anzahl der signifikanten Merkmale zur Unterscheidung dieser beiden Gruppen anhand des BK belief sich auf 106 und anhand des RGK auf 111. Die statistisch signifikanten Merkmale sind in Tabelle 5.5 aufgelistet.

Tabelle 5.5: Statistisch signifikante Merkmale der Blau-Kanal-Antwort (BK) und Rot-Grün-Kanal-Antwort (RGK) zur Unterscheidung altersangepassten Probanden und Patienten mit schwerem Glaukomschaden.

Parameter	signifikante Merkmale BK	signifikante Merkmale RGK
Hadamardkoeffizienten GA-Analyse	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19	1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16
Hadamardkoeffizienten Kreuzanalyse	2, 3, 4, 6, 7, 11	2, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10, 11
Statistisch signifikante Abtastpunkte	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 13	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14
Waveletkoeffizienten GA-Analyse	1, 2, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 15, 16, 17, 19, 21	4, 6, 7, 9, 10, 12, 15, 17, 18, 19, 21, 22, 23
Waveletkoeffizienten Kreuzanalyse	2, 4, 5, 6, 8, 10, 11, 13, 15, 18, 20	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 13, 16, 18
MP-Parameter Energieanteil des Atoms	1, 3, 4, 5	1, 2, 4, 5
MP-Parameter Lokalisation des Atoms	2, 7	2, 5
MP-Parameter Mittenfrequenz des Atoms	1, 2, 5, 9	2, 3, 10
MP-Parameter Mittenweite des Atom	1, 2, 8, 9	1, 3, 8, 10
MP-Parameter Phase des Atoms	3, 5, 7, 10	1, 2, 4, 9
Statistische Kenngrößen	Maximum des normierten VEP	Maximum des normierten VEP
	Minimum des normierten VEP	Minimum des normierten VEP
	Kurtosis des normierten VEP	Kurtosis des normierten VEP
	Maximum der HA des VEP	Schiefe des normierten VEP
	Mittelwert der HA des VEP	Maximum der HA des VEP
	σ der HA des VEP	Mittelwert der HA des VEP
	Varianz der HA des VEP	σ der HA des VEP
	Kurtosis der HA des VEP	Varianz der HA des VEP
Vergleichsparameter mit dem GA	Korrelation mit GA	Korrelation mit GA
	Cov mit GA	Cov mit GA
	Korrelation der HA mit GA	Korrelation der HA mit GA
	Cov der HA mit GA	Cov der HA mit GA
	MSE zwischen Signal und GA	MSE zwischen Signal und GA
	MSE zwischen HA des Signal und GA	MSE zwischen HA des Signal und GA
	MI in Bezug zum GA	MI in Bezug zum GA
	MI der HA in Bezug zum GA	MI der HA in Bezug zum GA
	RE	RE
	RE der HA	RE
	σ der Differenz zwischen HA des Signal und GA	σ der Differenz zwischen HA des Signal und GA
	σ der Differenz zwischen Signal und GA	σ der Differenz zwischen Signal und GA
Verteilungsparameter der Signalamplitude	σ des Histogramms	σ des Histogramms
	SSE des Polynom-Fit	SSE des Polynom-Fit
	Anstieg des Polynom-Fit der HA	Anstieg des Polynom-Fit
	SSE des Polynom-Fit der HA	Anstieg des Polynom-Fit der HA
	σ des Histogramms der HA	SSE des Polynom-Fit der HA
Signalenergiebasierte Parameter	AnS des normierten VEP	Entropie des normierten VEP
	Entropie der HA des VEP	AS der HA des VEP
	AS der HA des VEP	Energie der HA des VEP
	AnS der HA des VEP	

Ein signifikanter Unterschied zwischen aP und GK aufgrund der entwickelten Parameter konnte für die BK-Antwort für 53 Merkmale bzw. 51 Merkmale für die RGK-Antwort festgestellt werden. Diese Merkmale sind in Tabelle 5.6 aufgeführt.

Tabelle 5.6: Statistisch signifikante Merkmale der Blau-Kanal-Antwort (BK) und Rot-Grün-Kanal-Antwort (RGK) zur Unterscheidung altersangepassten Probanden und Glaukompatienten im Frühstadium.

Parameter	signifikante Merkmale BK	signifikante Merkmale RGK
Hadamardkoeffizienten GA-Analyse	3,4,5,10,11,12,13,14,15,16,17,19	3,4,5,10,11,12,13,15,16
Hadamardkoeffizienten Kreuzanalyse	1,2,5,6	2,3
Statistisch signifikante Abtastpunkte	1,5,9	8,9,12
Waveletkoeffizienten GA Analyse	2,12,16,19,21	2,7,10,12,19,21
Waveletkoeffizienten Kreuzanalyse	10,13,17,20	1,5,6,9,11,16,17,18
MP-Parameter Energieanteil des Atoms	-	1
MP-Parameter Lokalisation des Atoms	4	-
MP-Parameter Mittenfrequenz des Atoms	1,10	6
MP-Parameter Mittenweite des Atom	1	3
Statistische Kenngrößen	Maximum des normierten VEP Kurtosis des normierten VEP Maximum der HA des VEP Mittelwert der HA des VEP Kurtosis der HA des VEP	Minimum des normierten VEP Schiefe des normierten VEP Maximum der HA des VEP Schiefe der HA des VEP
Vergleichsparameter mit dem GA	Korrelation mit GA Cov mit GA MSE zwischen Signal und GA RE σ der Differenz zwischen Signal und GA Korrelation der HA mit GA Cov der HA mit GA MSE zwischen HA des Signal und GA MI der HA in Bezug zum GA RE der HA σ der Differenz zwischen HA des Signal und GA	Korrelation mit GA Cov mit GA MSE zwischen Signal und GA MI in Bezug zum GA RE σ der Differenz zwischen Signal und GA Korrelation der HA mit GA Cov der HA mit GA MSE zwischen HA des Signal und GA MI der HA in Bezug zum GA RE der HA σ der Differenz zwischen HA des Signal und GA
Verteilungsparameter der Signalamplitude	σ des Histogramms SSE des Polynom-Fit Anstieg des Polynom-Fit	σ des Histogramms SSE des Polynom-Fit Anstieg des Polynom-Fit
Signalenergiebasierte Parameter	AnS des normierten VEP AS der HA des VEP	Entropie des normierten VEP

Aus diesen Untersuchungen gingen für die verschiedenen Fragestellungen jeweils eine große Anzahl signifikanter Merkmale hervor. Von den 19 Hadamardkoeffizienten der GA-Analyse waren 15 signifikant verschieden für BK und RGK. Für die Trennung von aP und sGK ergaben sich 17 signifikante Merkmale für den BK und 15 für den RGK sowie 12 BK-Merkmale und 9 RGK-Merkmale zur Trennung von aP und GK. Dieser Parametersatz war damit sehr gut für Klassifikationen geeignet.

Die Hadamardkoeffizienten der Kreuzanalyse waren aufgrund der geringeren Anzahl signifikanter Merkmale weniger gut geeignet. Von den 11 Merkmalen zeigten sich 9 Merkmale signifikant verschieden für die Trennung der Farbkanäle. Sechs BK-Merkmale und 9 RGK-Merkmale waren für die Trennung von aP und sGK signifikant, für die Trennung von aP und GK hingegen nur vier BK-Merkmale und zwei RGK-Merkmale.

Aus den Waveletkoeffizienten der GA-Analyse gingen 23 Merkmale hervor. Mit 19 signifikanten Merkmalen zur Trennung der Farbkanäle sowie 14 BK- und 13 RGK-Merkmalen war dieser Parameter zur Unterscheidung von aP und sGK ähnlich den Hadamardkoeffizienten der GA-Analyse. Die Trennung der aP und GK gelang mit diesen Merkmalen (5 BK-Merkmale, 6 RGK-Merkmale) nicht so gut.

Die Ergebnisse der Waveletkoeffizienten der Kreuzanalyse (21 Merkmale) waren nicht deutlich verschieden von den Waveletkoeffizienten der GA-Analyse. Es zeigten sich 19 Merkmale signifikant zur Trennung der Farbkanäle und 11 BK- und 14 RGK-Merkmale zur Trennung der aP und sGK. Nur vier BK-Merkmale und 8 RGK-Merkmale waren signifikant zur Trennung der Gruppen aP und GK.

Ähnlich dem MP-Verfahren wurde auch die Verwendung der Komponenten der Wavelettransformation und der Hadamardtransformation zur direkten Parametrisierung untersucht. Dabei zeigten sich jedoch keine Vorteile gegenüber dem MP-Verfahren

Von den 50 MP-Parametern waren zur Trennung der Farbkanäle 12 signifikant verschieden. Besonders der Energieanteil zeichnete sich mit hoher Trennkraft aus. Phase und Lokalisation der Atome waren nicht bedeutend. Zwischen aP und sGK zeigten 18 BK- und 17 RGK-Merkmale signifikante Unterschiede. Dabei zeigten sich für die Parameter Energieanteil, Lokalisation, Mittenfrequenz, Mittenweite und Phase Unterschiede. Zwischen den Gruppen aP und GK waren jedoch nur vier BK- und drei RGK-Merkmale signifikant verschieden. Das zeigt, dass die MP-Parameter die Unterschiede der Gruppen, insbesondere für die schwierigere Unterscheidung von GK und aP, in den Parametern der Komponenten nicht gut darstellen konnten.

Aus der Parameterentwicklung gingen 14 statistisch signifikante Abtastpunkte hervor. Davon zeigten sich 10 signifikant verschieden für die Farbkanäle. Elf BK-Merkmale und 14 RGK-Merkmale waren signifikant verschieden zwischen aP und sGK sowie drei BK- und RGK-Merkmale signifikant verschieden zwischen aP und GK.

Parameter auf Basis von statistischen Kenngrößen wurden für das Gesamtsignal und die HA entwickelt. Als signifikante Unterschiede zwischen den Farbkanälen ergaben sich 8 Merkmale. Mit 8 BK- und 9 RGK-Merkmalen zur Darstellung signifikanter Unterschiede zwischen aP und sGK bzw. fünf BK- und vier RGK-Merkmale zwischen aP und GK zeigten sich diese Parameter als sehr gut geeignet.

Bei den Vergleichsparametern auf Basis des GA zeigten sich 6 Merkmale als aussagekräftig zur Darstellung der signifikanten Unterschiede zwischen den Farbkanälen. Die Unterschiede zwischen aP und sGK wurden mit 12 BK- bzw. 11 RGK-Merkmalen erfasst. Für die Unterschiede zwischen den aP und GK ergaben sich 11 BK-Merkmale und 12 RGK-Merkmale.

Ein weiterer Parametersatz basiert auf den Verteilungen der Signalamplituden und zeigt fünf signifikante Merkmale zur Unterscheidung der Farbkanäle. Für die Trennung von aP und sGK wurden fünf signifikante BK-Merkmale und 6 RGK-Merkmale gefunden. Bei der Differenzierung von aP und GK ergaben sich jeweils drei signifikante BK- und RGK-Merkmale. Dieser Parametersatz basiert ausschließlich auf Amplituden und war damit den energiebasierten Parametern ähnlich.

Die signalenergiebasierten Parameter konnten mit 6 signifikanten Merkmalen die Unterschiede zwischen den Farbkanälen charakterisieren. Dies war entsprechend für die aP und sGK mit vier Merkmalen für den BK und mit drei Merkmalen für den RGK möglich. Die Unterscheidung der aP und GK war für zwei BK-Merkmale und ein RGK-Merkmal signifikant.

Aus dem entstandenen großen Parametersatz gingen also je nach Fragestellung (Unterscheidung der Farbkanäle, aP und GK, aP und sGK) eine große Anzahl signifikanter Merkmale (von 51 bis 111 Merkmale) hervor. Aus diesen konnte für die einzelnen Analysen ein optimaler Parametersatz gebildet werden. Damit wurden die Voraussetzungen für die Klassifikation bzw. gute Klassifikationsergebnisse geschaffen.

5.5 Ergebnisse der Klassifikation

5.5.1 Evaluation der Klassifikationsmethoden

Die Eigenschaften der verwendeten Klassifikationsmethoden (siehe Kapitel 4.6.2) wurden anhand von Zufallsdaten überprüft (siehe Kapitel 4.6.3). Dazu erfolgte die Klassifikation einer Testmatrix (2x500 Datensätze mit je 100 Merkmalen) durch die verschiedenen Klassifikatoren.

Die MDS zeigt die Verteilung der zufälligen Merkmale transformiert in einen zweidimensionalen Raum (Bild 5.15). Daraus geht hervor, dass eine sinnvolle Klassifikation dieser Daten nicht möglich war.

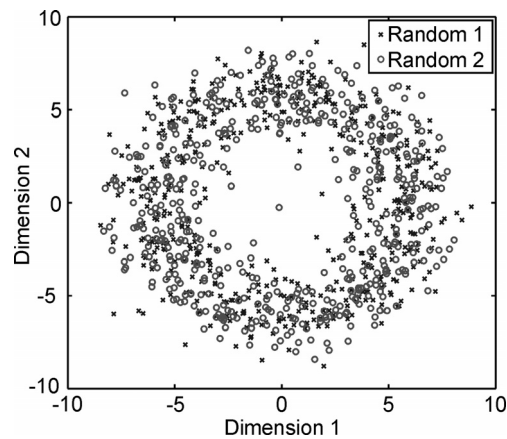


Bild 5.15: Multidimensionale Skalierung der Zufallsmatrix bestehend aus zwei Klassen (500 x 100).

Die Klassifikationsergebnisse dieser Zufallsdaten sind in Bild 5.16 beispielhaft für die Klassifikation mittels LDA dargestellt. Gezeigt sind die ROC sowie die Fehlerverteilung der Klassifikation.

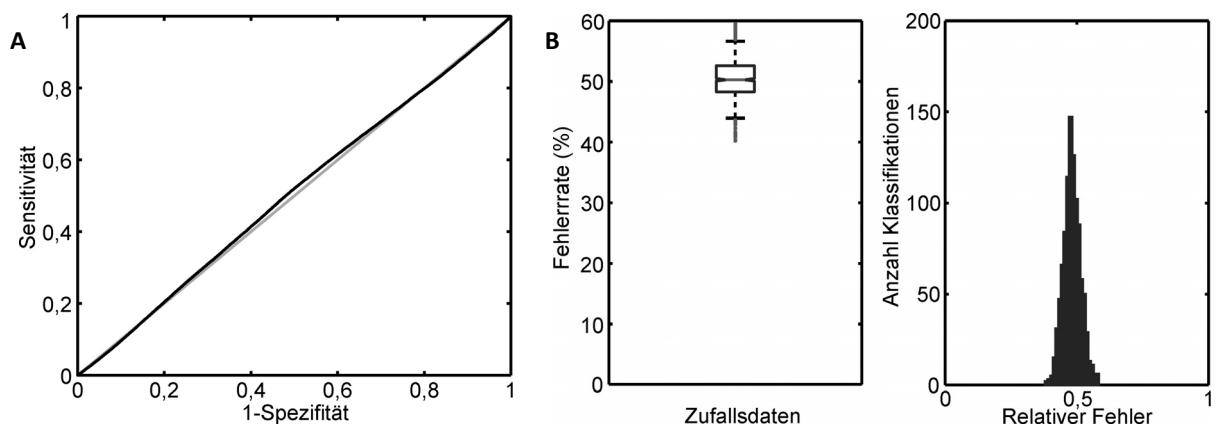


Bild 5.16: Receiver Operating Characteristic der Klassifikation von Zufallsdaten mittels linearer Diskriminanzanalyse (A). Statistische Verteilung der Klassifikationsfehler nach Bootstrapping (B).

Es ergab sich für die LDA eine mittlere korrekte Klassifikationsrate von 51,0 %. Die Sensitivität betrug 51,4 % und die Spezifität 50,6 %. Die Klassifikationsfehlerverteilung entspricht annähernd einer Gleichverteilung um die Fehlerrate von 50 %.

Die Ergebnisse der verschiedenen in der Arbeit verwendeten Klassifikationsmethoden für die Klassifikation der Zufallsdaten sind in Tabelle 5.7 zusammengefasst.

Tabelle 5.7: Klassifikationsergebnisse der verschiedenen Klassifikationsmethoden bei Zufallsdaten.

Verfahren	Korrekte Klassifikationsrate (%)	Sensitivität (%)	Spezifität (%)
Lineare Diskriminanzanalyse	50,0	50,3	49,7
Naive Bayes Klassifikator	49,7	50,1	49,3
K-Nearest Neighbor Klassifikation	48,5	47,1	49,9
Support Vector Machine	50,0	50,3	49,6
Binäre logistische Regression	52,3	50,7	52,2

Aus den Klassifikationsergebnissen in Tabelle 5.7 geht hervor, dass durch die verwendeten Klassifikationsmethoden ähnliche Resultate erzielt wurden. Die korrekte Klassifikationsrate schwankte um das für Zufallsdaten gültige Optimum von 50 % maximal um 2,3 %. Die Abweichung der Sensitivität und Spezifität war mit einem Maximum von 2,9 % ebenfalls gering.

Damit konnte die Funktion der Klassifikationsmethoden gezeigt bzw. nachgewiesen und folglich diese für eine Klassifikation der Messdaten anhand der entwickelten Parameter genutzt werden.

5.5.2 Klassifikation der Farbkanäle

Die verschiedenen Parameter und Klassifikationsmethoden wurden zur Klassifikation der einzelnen gereizten Farbkanäle verwendet. Somit wurde untersucht, ob objektive Unterschiede in den Reizantwortsignalen existieren bzw. ob damit eine Klassifikation der Farbkanäle auf Basis der VEP möglich ist. Für diese Untersuchung wurden die Daten der Probanden genutzt. Die GA der Farbkanäle sind in Bild 5.17 als Vergleich dargestellt.

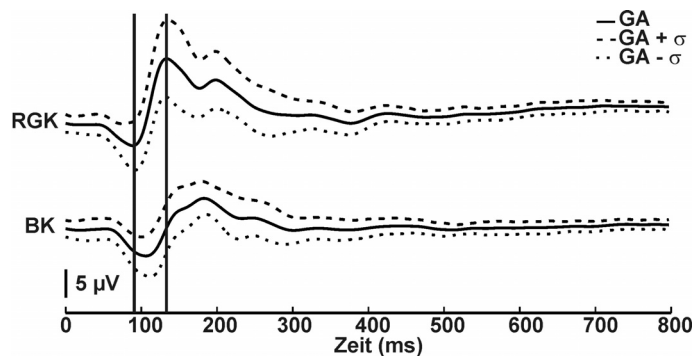


Bild 5.17:Vergleich des Grand Average (GA) (-) und Standardabweichung (σ) (- -) des Blau-Kanals (BK) und Rot-Grün-Kanal (RGK) der Probanden.

Es zeigten sich zwischen den stimulierten Farbkanälen Unterschiede in Verlauf und Form der GA. Die p2p des BK war mit ca. 9 μ V im Vergleich zum RGK bei ca. 13 μ V deutlich geringer. Die Latenzen unterschieden sich ebenfalls klar. Die N1 Latenz des BK von ca. 111 ms war größer als die der RGK-Antwort von ca. 90 ms. Der Parameter P1 Latenz betrug für den BK 182 ms und für den RGK 140 ms.

Die Unterschiede der Farbkanäle, die sich im Zeitverlauf des GA zeigten, wurden anhand der entwickelten Parameter in Merkmale gefasst. Diese Merkmale dienten dann zur Klassifikation mittels der vorgestellten Klassifikationsmethoden (siehe Kapitel 4.6.2). Dabei erfolgten die Klassifikationen einerseits mit dem gesamten Merkmalssatz. Andererseits wurden für die Bewertung der verschiedenen Parameter, Klassifikationen mit Gruppen, bestehend aus mehreren Merkmalen, durchgeführt (siehe Kapitel 4.6.1.).

Die Resultate werden im Folgenden am Beispiel der Klassifikation mittels LDA unter Nutzung einer Kombination der Parameter in Bild 5.18 bzw. Bild 5.19 exemplarisch dargestellt. Die MDS

(Stress = 0,24) aller Parameter sowie die MDS nach Optimierung der Parameteranzahl (Stress = 0,21) durch Merkmalvorauswahl (siehe Kapitel 4.6.1) und der Verlauf der Klassifikationsfehlerrate über verwendete Merkmalsanzahl ist in Bild 5.18 zu sehen.

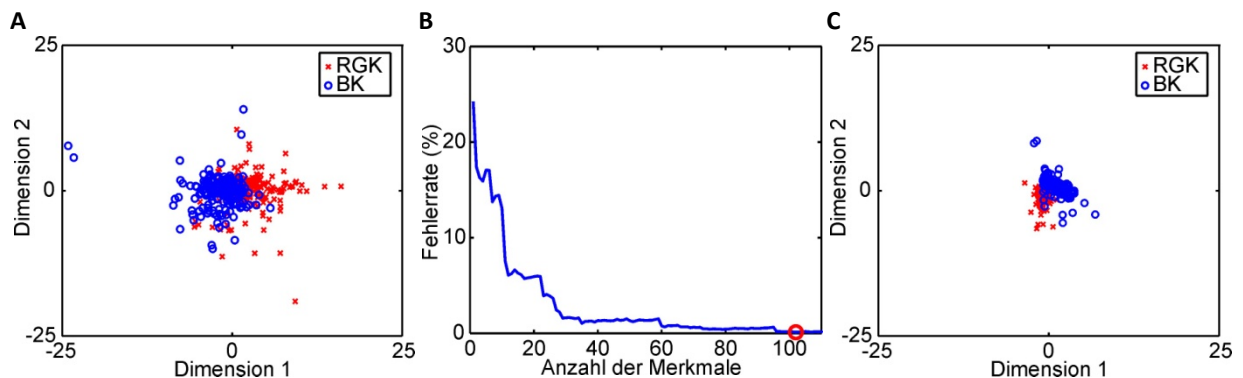


Bild 5.18: Multidimensionale Skalierung aller Merkmale des Blau-Kanals (BK) und Rot-Grün-Kanal (RGK) (A), der Verlauf der Klassifikationsfehlerrate über die Merkmalsanzahl (B) sowie die multidimensionale Skalierung nach der Optimierung der Merkmalsanzahl (C).

Durch die Merkmalsoptimierung auf 102 Merkmale reduzierte sich der Klassifikationsfehler (Bild 5.19) auf 0,1 % (Konfidenzintervall 0,00 - 0,01). Die korrekte Klassifikationsrate betrug 99,9 %. Dabei konnte eine Sensitivität von 99,8 % und eine Spezifität von 100,0 % erreicht werden. Die AUC der ROC war 1,00 (Bild 5.19).

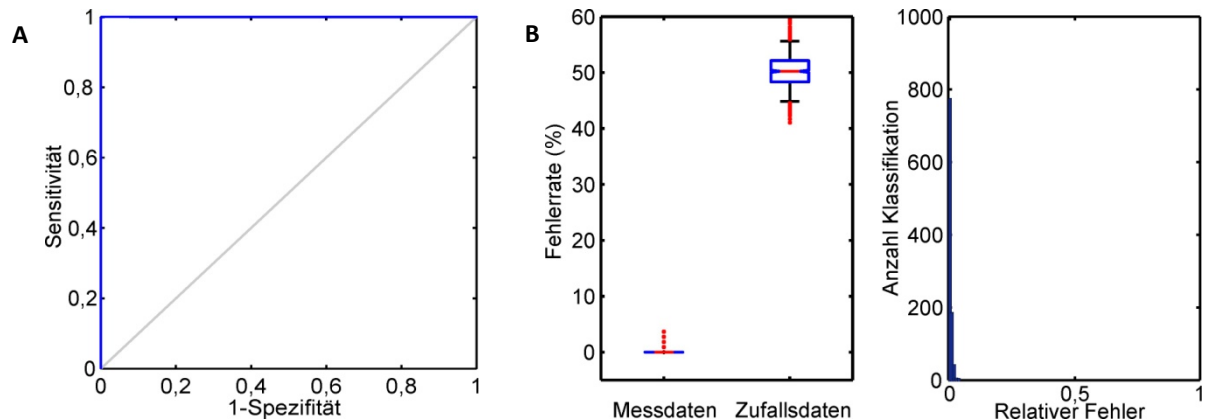


Bild 5.19: Receiver Operating Characteristic der linearen Diskriminanzanalyse mit einer Kombination aller Parameter (A) sowie die statistische Verteilung der Klassifikationsfehler auf Basis des Bootstrappings (B).

Um die Qualität der verschiedenen Klassifikationsverfahren darzustellen und vergleichen zu können, wurden Klassifikationen unter Verwendung der verschiedenen Parametersätze in gleicher Weise für die verwendeten Verfahren durchgeführt und ausgewertet.

Da die SVM die Eigenschaft besitzt, redundante Merkmale nicht zu betrachten, erfolgte zu Vergleichszwecken eine Klassifikation mittels SVM ohne die Nutzung der beschriebenen Schritte zur Merkmalsvorauswahl. Die SVM erreichte dabei eine korrekte Klassifikationsrate von 99,4 % bzw.

Fehlerrate von 0,6 % bei einem Konfidenzintervall von 0,00 - 0,01. Die Sensitivität betrug 99,3 % und die Spezifität 99,6 %. Bei der ROC Analyse ergab sich eine AUC von 0,99.

Weiterhin wurde eine Klassifikation auf Basis der binären logistischen Regression durchgeführt. Das Regressionsmodell beinhaltete vier Merkmale und erreichte damit eine korrekte Klassifikationsrate von 93,9 %. Für die Klassifikation ergaben sich eine Sensitivität von 87,5 % und Spezifität von 100,0 %.

Die Klassifikationsergebnisse nach Merkmalsvorauswahl und Bootstrapping der in der Kombination aller verschiedenen Merkmalsgruppen und verwendeten Klassifikatoren sind in Tabelle 5.8 zusammenfasst und als Übersicht dargestellt. Damit kann ein Überblick über die Klassifikationsqualität der untersuchten Farbkanäle gewonnen werden.

Tabelle 5.8: Klassifikationsergebnisse der verschiedenen Merkmalsgruppen mit verwendeten Klassifikatoren zur Klassifikation der Farbkanäle.

Merkmalsgruppe	Klassifikator	Merkmals-anzahl	Fehlerrate (%)	Konfidenz-intervall	Klassifikation rate (%)	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	AUC
Morphologische Parameter im Zeitbereich	LDA	2	19,8	0,12-0,27	80,6	73,8	87,5	0,86
	NBK	3	18,4	0,11-0,26	81,5	78,0	85,1	0,85
	KNN	3	19,9	0,04-0,17	80,1	78,2	82,1	0,80
	SVM	3	20,2	0,12-0,27	80,1	73,8	86,5	0,80
Signalparameter der HA	LDA	5	19,6	0,11-0,27	80,6	75,5	85,7	0,88
	NBK	1	22,0	0,14-0,30	78,1	68,1	88,3	0,86
	KNN	8	25,3	0,07-0,21	74,7	74,6	74,7	0,75
	SVM	8	19,1	0,11-0,26	80,6	77,8	83,5	0,81
Signalparameter	LDA	8	10,3	0,04-0,16	89,4	92,7	86,0	0,94
	NBK	5	15,6	0,08-0,24	84,4	84,5	84,3	0,91
	KNN	6	14,3	0,02-0,12	85,6	86,8	84,4	0,86
	SVM	8	10,6	0,04-0,16	89,4	91,7	87,1	0,89
Wavelet-koeffizienten GA-Analyse	LDA	13	8,8	0,03-0,14	91,2	90,0	92,4	0,97
	NBK	19	8,7	0,03-0,13	91,5	87,8	95,2	0,98
	KNN	19	8,7	0,00-0,10	91,1	91,9	90,3	0,91
	SVM	17	8,5	0,02-0,12	91,4	89,7	93,2	0,91
Wavelet-koeffizienten Kreuzanalyse	LDA	18	4,3	0,00-0,08	95,7	92,5	98,9	0,99
	NBK	19	2,4	0,00-0,05	97,6	95,8	99,4	1,00
	KNN	18	4,6	0,00-0,06	95,4	93,2	97,6	0,95
	SVM	19	1,8	0,00-0,03	98,3	98,1	98,6	0,98
Statistisch signifikante Abtastpunkte	LDA	10	2,1	0,00-0,05	97,9	97,6	98,1	1,00
	NBK	10	2,4	0,00-0,05	97,5	96,6	98,5	1,00
	KNN	10	0,7	0,00-0,01	99,3	98,9	99,6	0,99
	SVM	9	2,9	0,00-0,05	97,1	97,4	96,9	0,97
MP-Parameter	LDA	4	18,0	0,11-0,27	81,6	77,6	85,6	0,87
	NBK	10	25,1	0,16-0,33	74,9	71,5	78,4	0,82
	KNN	10	30,4	0,08-0,23	69,1	72,9	65,2	0,69
	SVM	1	25,2	0,16-0,33	75,8	71,0	78,7	0,75
Hadamard-koeffizienten GA-Analyse	LDA	11	10,7	0,04-0,16	89,6	92,4	86,7	0,94
	NBK	11	14,1	0,07-0,21	85,8	86,5	85,0	0,92
	KNN	11	6,8	0,00-0,08	93,4	94,6	92,2	0,93
	SVM	8	11,2	0,04-0,17	88,7	88,6	88,7	0,89
Hadamard-koeffizienten Kreuzanalyse	LDA	9	5,4	0,01-0,10	94,7	94,1	95,3	0,99
	NBK	9	7,2	0,02-0,12	92,5	89,9	95,2	0,98
	KNN	9	5,9	0,00-0,07	94,0	93,8	94,2	0,94
	SVM	9	5,7	0,00-0,09	94,2	93,8	94,7	0,94
Kombination aller Parameter (opt. Merkmalsatz)	LDA	102	0,1	0,00-0,01	99,9	99,8	100,0	1,00
	NBK	109	1,0	0,00-0,03	99,0	98,4	99,5	1,00
	KNN	31	0,1	0,00-0,01	99,9	100,0	99,7	1,00
	SVM	102	0,6	0,00-0,01	99,4	99,3	99,4	0,99

In Bild 5.20 sind die Ergebnisse der Klassifikation am Beispiel der korrekten Klassifikationsrate zum Vergleich zwischen den Klassifikationsmethoden bzw. den verschiedenen Merkmalsgruppen grafisch dargestellt.

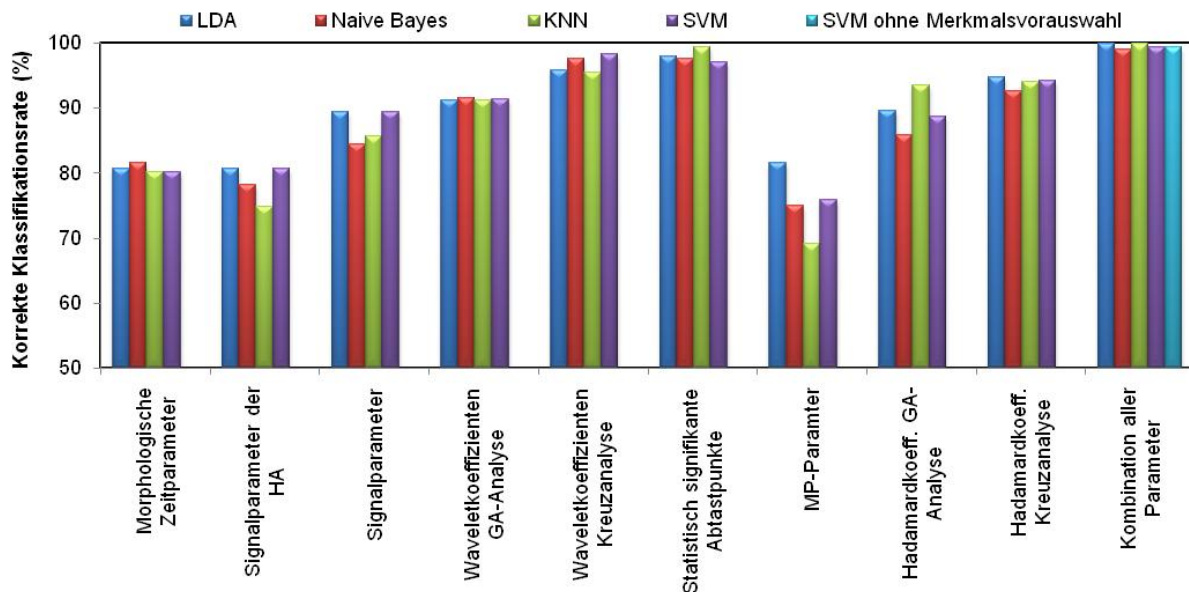


Bild 5.20: Darstellung der korrekten Klassifikationsrate der angewendeten Klassifikationsmethoden auf Basis der verschiedenen Merkmalsgruppen bei der Klassifikation der Farbkanäle.

Für die Klassifikation der Farbkanäle zeigten sich die Verwendung der Waveletkoeffizienten der Kreuzanalyse, der statistisch signifikante Abtastpunkte, der Hadamardkoeffizienten der Kreuzanalyse sowie einer Kombination aller Parameter als besonders erfolgreich. Zwischen den verschiedenen Klassifikationsmethoden ergaben sich für diese Parametergruppen nur geringe Unterschiede. Für die Signalparameter der HA, die Signalparameter, die Hadamardkoeffizienten der GA-Analyse und insbesondere die MP-Parameter unterschieden sich die Klassifikationsergebnisse am deutlichsten. Es konnten Unterschiede in der korrekten Klassifikationsrate von bis zu 12 % festgestellt werden. Die Qualitätsunterschiede spiegeln sich auch in den Sensitivitäten und Spezifitäten in Differenzen von bis zu 9,7 % bzw. 20,4 % wieder (siehe Tabelle 5.8).

5.5.3 Klassifikation zur Diagnose von Glaukomerkrankungen

Eine Hauptfragestellung bestand in der Klassifikation von kranken und gesunden Personen aufgrund der farbkannalselektiven Antwortsignale. Dabei waren für die Trennung bzw. Klassifikation der aP und sGK die Erfolgsaussichten höher als für die Klassifikation der GK. Dies ließ sich bereits anhand der GA der drei Gruppen (Bild 5.21) abschätzen.

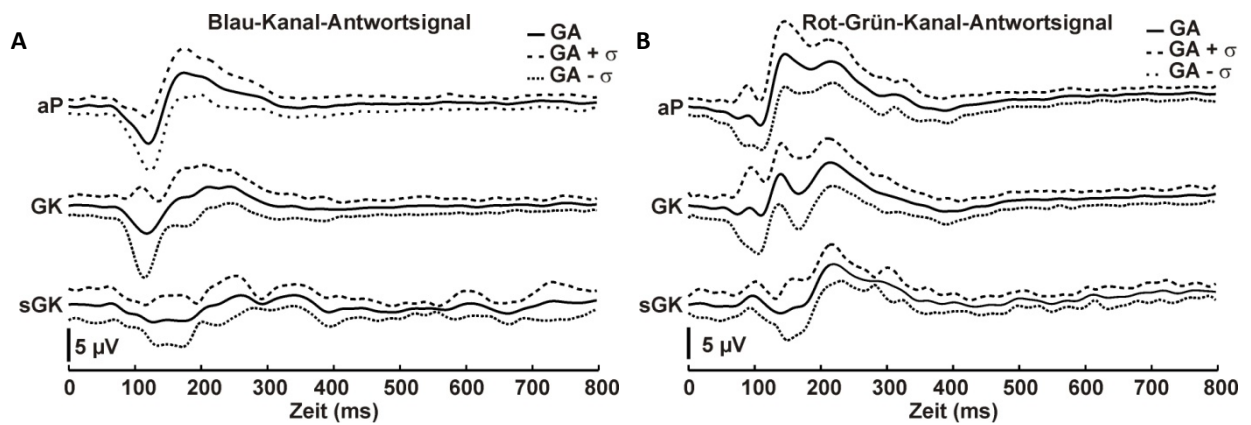


Bild 5.21: Änderung des Blau-Kanal-Antwortsignals (A) und des Rot-Grün-Kanal-Antwortsignals (B) in Abhängigkeit vom Glaukomstatus. Es sind das Grand Average (GA) (-) sowie die Standardabweichung (σ) (--) der altersangepassten Probanden (aP, oben), der Patienten mit Glaukom im Frühstadium (GK, mittig) und mit schwerem Glaukomschaden (sGK, unten) gezeigt.

Der Fortschritt der Erkrankung resultiert in einer Latenzverschiebung und Verringerung des Antwortsignals des BK der GK (Bild 5.21 A, mittig) gegenüber der aP (Bild 5.21 A, oben) bis hin zum Verlust des VEP bei sGK (Bild 5.21 A, unten). Im RGK-Antwortsignal (Bild 5.21 B) waren ebenfalls Latenzverschiebungen und Verringerungen der Signalamplituden mit der Zunahme des Schweregrades der Erkrankung festzustellen. Eine Restantwort mit großer Latenzerhöhung blieb jedoch im GA der sGK erhalten (Bild 5.21 B, unten). Die Veränderungen des VEP waren im BK-Antwortsignal, mit größeren Latenz- und Amplitudenunterschieden zwischen den verschiedenen Gruppen, deutlicher ausgeprägt als im RGK-Antwortsignal.

Klassifikation altersangepasster Probanden und Patienten mit schwerem Glaukomschaden

Die interindividuellen Unterschiede bzw. die BK und RGK Antwortsignale der sGK Patienten sind in Bild 5.22 dargestellt. Es waren deutliche Veränderungen in der Konfiguration der BK und RGK Reizantwortsignale der sGK Patienten im Vergleich zu den gesunden Probanden zu erkennen. Die abnormen Veränderungen in der Konfiguration der BK konnten bei 9 von 10 Datensätzen aus der Gruppe mit schwerem Glaukomschaden visuell festgestellt werden (Bild 5.22 A). Lediglich ein Datensatz eines Auges mit schwerem Glaukomschaden wies ein VEP auf. Am zweiten Auge dieses Patienten wurde kein VEP festgestellt. Auch im RGK sind bei sGK Patienten deutliche Veränderungen der VEP gegenüber gesunden Probanden zu erkennen (Bild 5.22 B). Hier waren jedoch einige Restantworten zu verzeichnen, die allerdings höhere Latenzzeiten und geringere Amplituden als die VEP gesunder Probanden aufwiesen. Die Anzahl und Ausprägung der Restantworten waren größer und deutlicher als im BK.

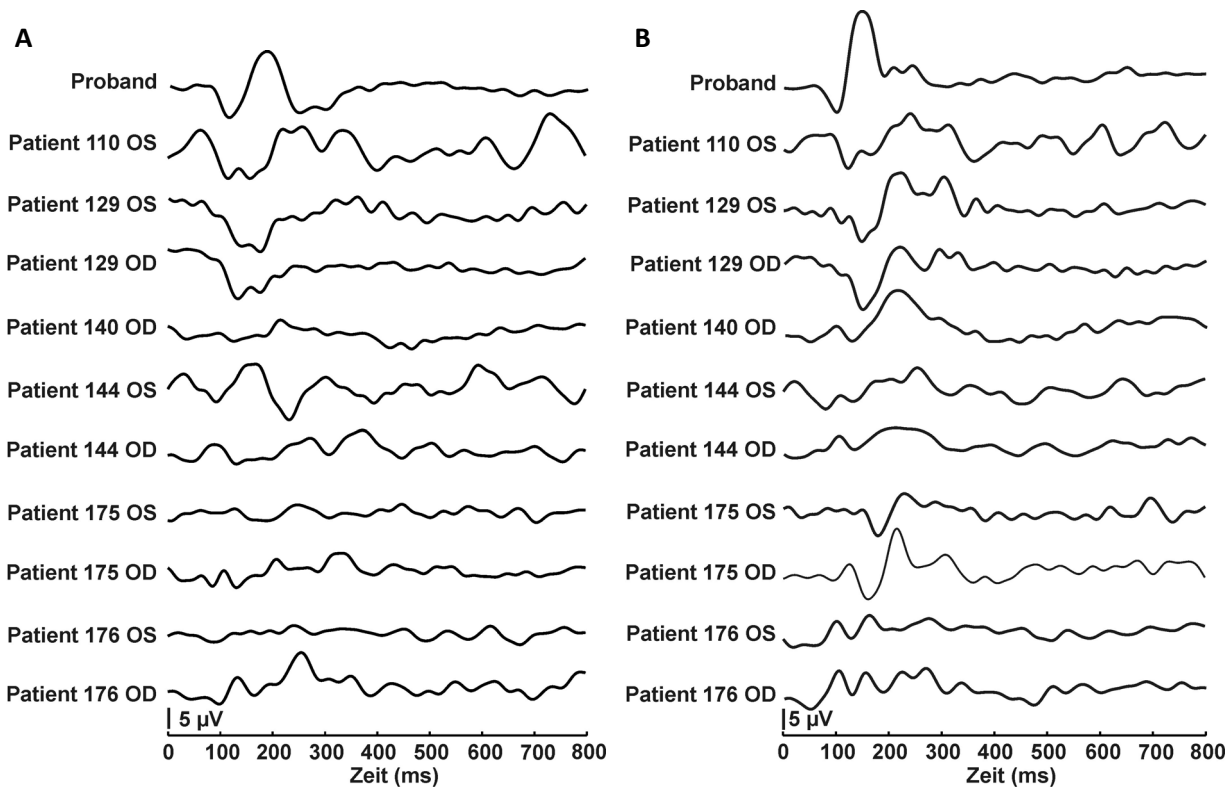


Bild 5.22: Darstellung der individuellen VEP Stimulation eines Probanden sowie der Patienten mit schwerem Glaukomschaden nach selektiver Blau-Kanal-Stimulation (A) und Rot-Grün-Kanal-Stimulation (B).

Der Verlust des VEP machte eine Auswertung der morphologischen Parameter des Zeitbereichs unmöglich. Aus diesem Grund wurden die morphologischen Parameter des Zeitbereichs bei der Klassifikation der sGK außer Acht gelassen. Die Auswertung bzw. Klassifikation der Patientendaten und Probanden erfolgte in gleicher Weise wie die der verschiedenen Farbkanäle (Kapitel 5.5.2). Eine Zusammenfassung der Klassifikationsergebnisse in Tabelle 5.9 sowie in Tabelle 5.10 aufgeführt.

Im Folgenden werden Klassifikationsergebnisse exemplarische anhand der LDA unter Nutzung einer Kombination aller Merkmale mit Optimierung der Merkmalsanzahl dargestellt. Dabei konnten sehr gute Ergebnisse bei der Trennung von aP und sGK erreicht werden (Bild 5.23).

Bereits anhand der MDS, mit Stresswerten für die BK-Daten von 0,15 bzw. 0,26 für RGK-Daten, war die Trennung der Gruppen zu erkennen. Die Analyse der zu verwendenden Merkmalsanzahl ergab die geringsten Klassifikationsfehler bei der Nutzung von 6 BK- und 20 RGK-Merkmalen. Sowohl die ROC Analyse als auch die Klassifikationsfehler der LDA zeigten eine höhere Klassifikationsqualität auf Basis der BK-Daten. Die AUC der BK-ROC war mit 1,0 größer als die der RGK-ROC mit 0,97. Die Klassifikationsqualität des BK war mit einem Klassifikationsfehler von 0,8 % (Konfidenzintervall 0 - 0,05) sowie einer Sensitivität von 98,4 % und Spezifität von 100,0 % besser als die des RGK mit einem Klassifikationsfehler von 6,4 % (Konfidenzintervall 0 - 0,16) sowie einer Sensitivität von 88,1 % und einer Spezifität von 98,8 %.

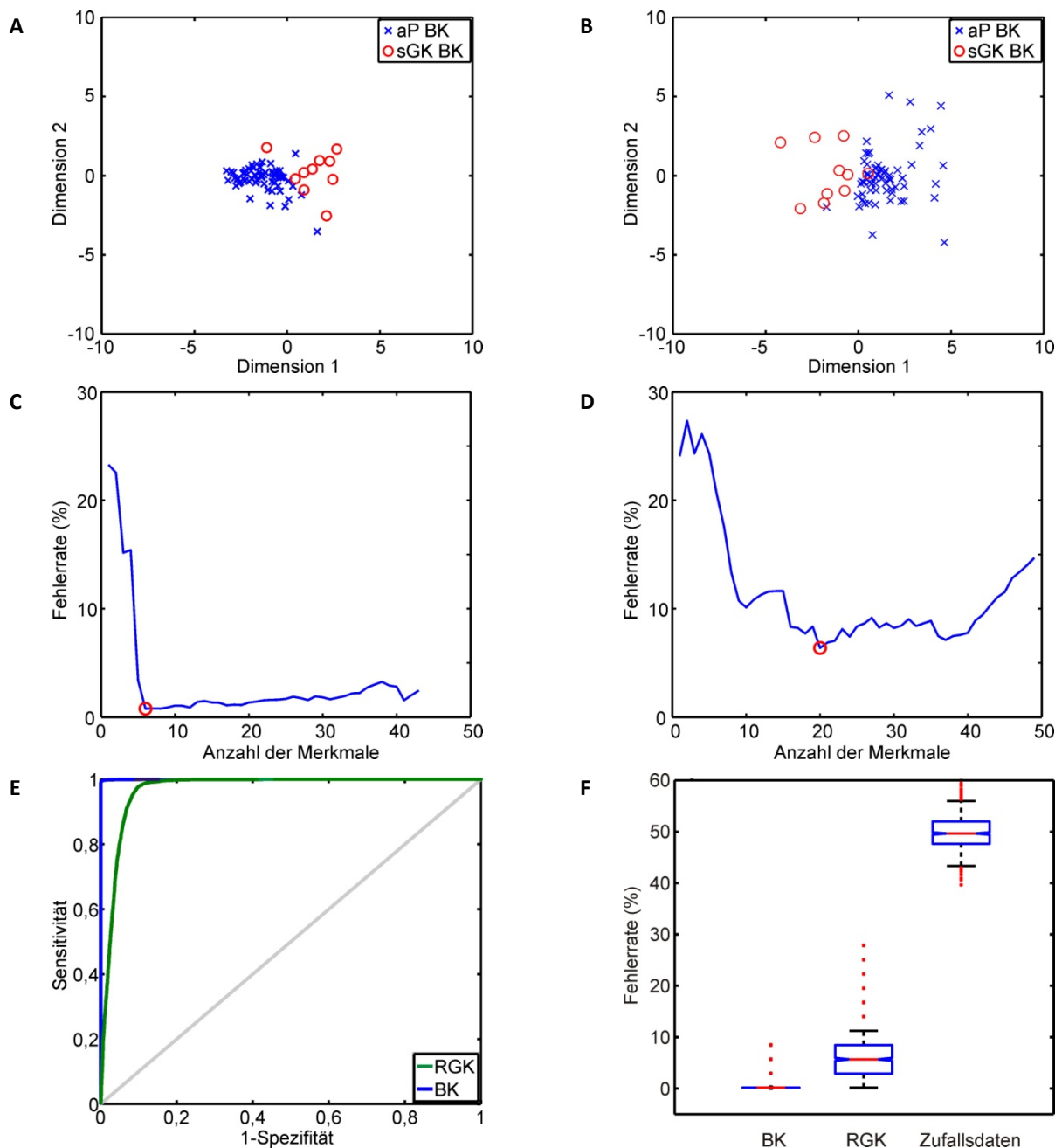


Bild 5.23: Multidimensionale Skalierung des Blau-Kanals (BK) der altersangepassten Probanden (aP) und Patienten mit schwerem Glaukomschaden (sGK) nach Optimierung der Merkmalsanzahl aller Parameter (A) und multidimensionale Skalierung des Rot-Grün-Kanals (RGK) nach Optimierung der Merkmalsanzahl (B). Verlauf der Klassifikationsfehlerrate über die verwendete Merkmalsanzahl sowie deren Minimum (roter Kreis) bei Verwendung der BK- (C) und RGK-Merkmale (D). Receiver Operating Characteristic der linearen Diskriminanzanalyse der BK und RGK mittels aller Parameter (E) sowie die statistische Verteilung der Klassifikationsfehler auf Basis des Bootstrappings (F).

Für die SVM und die binäre logistische Regression wurde zudem eine Klassifikation unter Nutzung aller entwickelten Parameter vorgenommen. Die SVM erreichte auf Basis der BK-Daten ohne Merkmalsoptimierung eine korrekte Klassifikationsrate von 98,8 % bzw. eine Fehlerrate von 1,2 % (Konfidenzintervall 0 - 0,05), was bei der ROC-Analyse zu einer AUC von 0,99 führte. Die Sensitivität

der Klassifikation erreichte einen Wert von 97,8 % und die Spezifität von 99,9 %. Für die RGK-Daten fielen die Ergebnisse zur Klassifikation der aP und sGK mit einer korrekten Klassifikationsrate von 98,1 % bzw. Fehlerrate von 1,9 % (Konfidenzintervall 0 - 0,08) sowie einer AUC von 0,98 geringfügig schlechter aus. Die Sensitivität und Spezifität betrugen hier 96,3 % bzw. 100,0 %.

Die Klassifikation der aP und sGK mittels binärer logistischer Regression erreichte etwas schlechtere Resultate. In die Regressionsmodellbildung auf Grundlage der BK-Merkmale gingen drei Merkmale, in die Modellbildung auf Basis der RGK-Daten gingen vier Merkmale ein. Damit wurden für beide Merkmalssätze eine korrekte Klassifikationsrate von 97,5 % sowie eine Sensitivität von 100,0 % und eine Spezifität von 95,0 % erreicht.

Bild 5.24 ist der Vergleich der Klassifikationsqualität der verwendeten Klassifikationsmethoden anhand der verschiedenen Parameter auf Grundlage der korrekten Klassifikationsrate für die BK-Merkmale zu entnehmen. Es ist zu sehen, dass besonders die Signalparameter, die statistisch signifikanten Abtastpunkte, die Hadamardkoeffizienten der GA-Analyse und die Nutzung einer Kombination aller Parameter zu einer guten Klassifikation der aP und sGK auf Basis des BK führten. In Abhängigkeit der genutzten Parameter traten Unterschiede in den Ergebnissen der Klassifikationsmethoden auf, wobei die SVM und die KNN in allen Fällen gute Ergebnisse zeigten. Bei der Verwendung aller Merkmale erreichten alle untersuchten Klassifikatoren exzellente Klassifikationsraten.

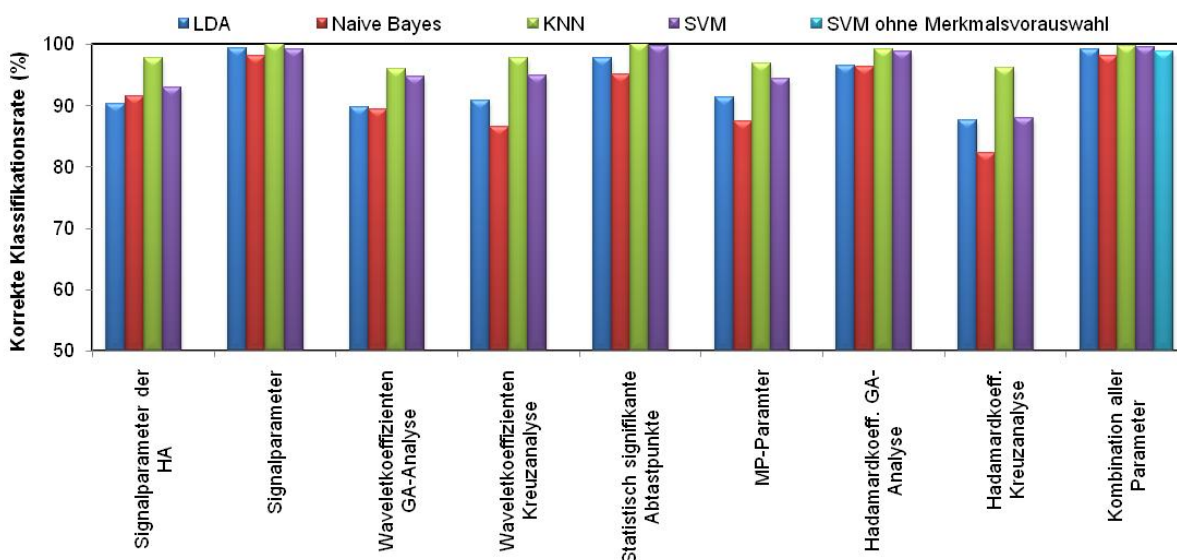


Bild 5.24: Darstellung der korrekten Klassifikationsrate der angewendeten Klassifikationsmethoden auf Basis der verschiedenen Merkmalsgruppen zur Klassifikation von altersangepassten Probanden und Patienten mit schwerem Glaukomschaden anhand des Blau-Kanals.

Die korrekten Klassifikationsraten der aP und sGK für die verwendeten Klassifikatoren und Parameter auf Grundlage der RGK-Merkmale sind in Bild 5.25 gezeigt. Hier ist zu sehen, dass besonders die

statistisch signifikanten Abtastpunkte, die Hadamardkoeffizienten der GA-Analyse und die Kombination aller Parameter zu einer guten Trennbarkeit der Gruppen führen. Bei allen Merkmalsgruppen konnten im Vergleich der Klassifikatoren durch die SVM und die KNN die besten Resultate erzielt werden. Die Verwendung aller Parameter ergab gute Klassifikationsergebnisse für alle Klassifikatoren. Die Resultate auf Basis der RGK-Merkmale (Bild 5.25) waren jedoch etwas schlechter als auf Basis der BK-Merkmale (Bild 5.24).

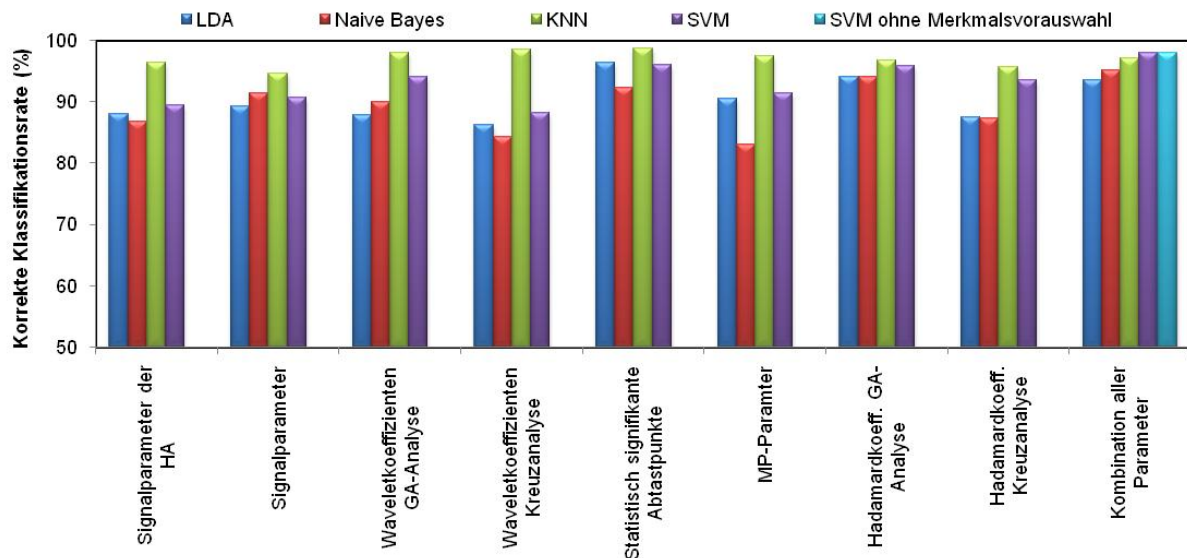


Bild 5.25: Darstellung der korrekten Klassifikationsrate der angewendeten Klassifikationsmethoden auf Basis der verschiedenen Merkmalsgruppen zur Klassifikation von altersangepassten Probanden und Patienten mit schwerem Glaukomschaden anhand des Rot-Grün-Kanals.

Der Vergleich der Klassifikationsergebnisse der aP und sGK auf Basis der beiden stimulierten Farbkanäle ist in Bild 5.26 gezeigt. Für die Analyse wurden die korrekten Klassifikationsraten der verschiedenen Merkmalsgruppen bei Anwendung der untersuchten Klassifikatoren dargestellt. Die BK-Merkmale lieferten in den meisten Fällen für die Trennung der aP und sGK bessere Klassifikationsergebnisse. Für die LDA zeigte der BK für alle Merkmalsgruppen bessere bzw. für die Hadamardkoeffizienten der Kreuzanalyse gleich gute Klassifikationsraten wie für den RGK. Die NBK ergab für die Waveletkoeffizienten der GA-Analyse und die Hadamardkoeffizienten der Kreuzanalyse für die RGK-Daten bessere Resultate. Die KNN zeigte keine entscheidenden Klassifikationsunterschiede zwischen den Farbkanälen. Bei der SVM führten nur die Hadamardkoeffizienten der Kreuzanalyse zu besseren Ergebnissen für die RGK-Merkmale.

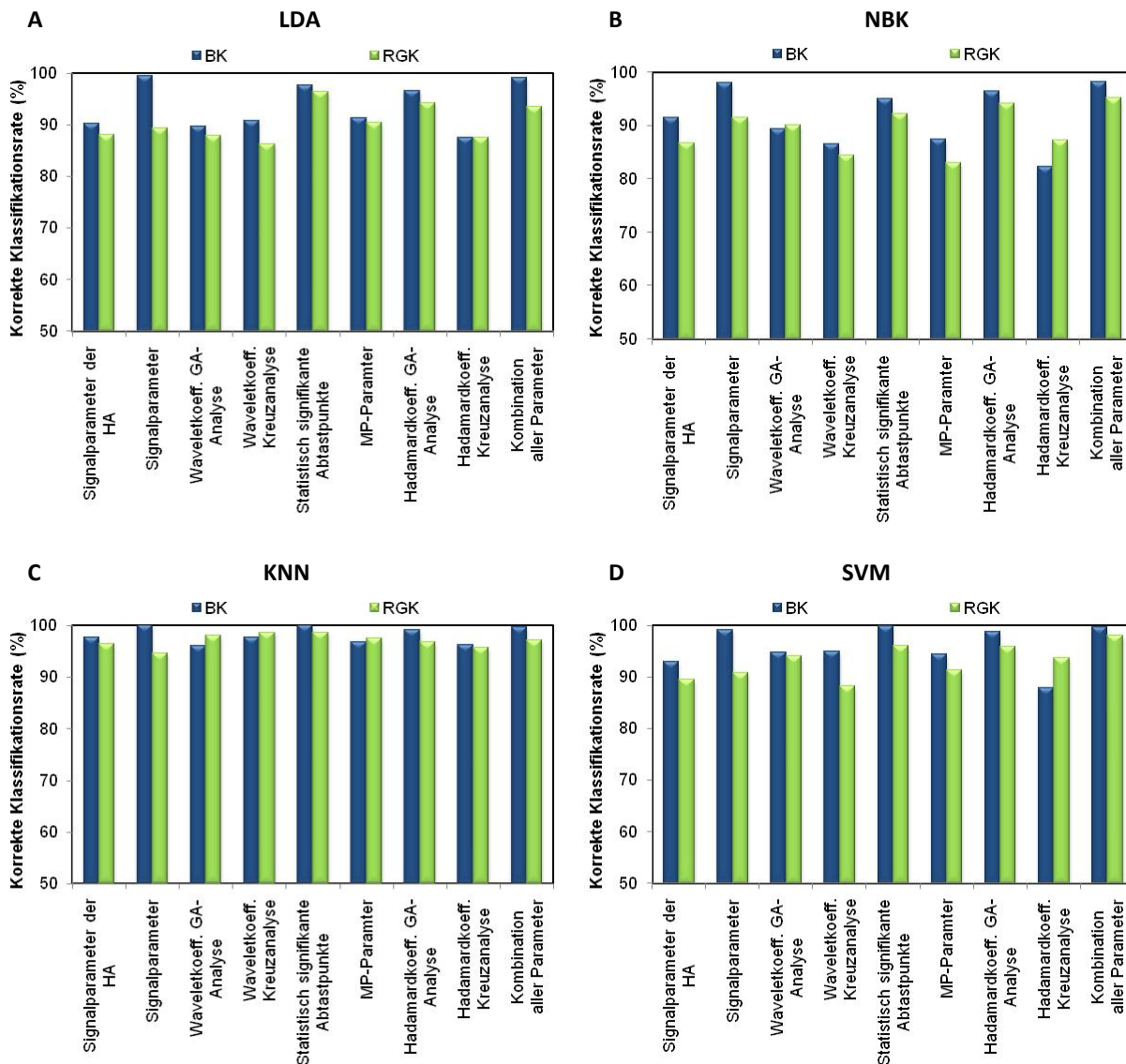


Bild 5.26: Darstellung der korrekten Klassifikationsrate der altersangepassten Probanden und Patienten mit schwerem Glaukomschaden auf Basis der Blau-Kanal-Merkmale (BK) und Rot-Grün-Kanal-Merkmale (RGK) bei Klassifikation mittels linearer Diskriminanzanalyse (A), Naive Bayes (B), K-Nearest Neighbor (C) und Support Vector Machine (D).

Die ausführlichen Klassifikationsergebnisse der aP und sGK für die genutzten Verfahren in Verbindung mit den verschiedenen Merkmalsgruppen unter Merkmalsvorauswahl ist in Tabelle 5.9 für die BK-Daten und Tabelle 5.10 für die RGK-Daten zu finden.

Tabelle 5.9: Klassifikationsergebnisse der verschiedenen Merkmalsgruppen mit verwendeten Klassifikatoren zur Klassifikation von altersangepassten Probanden und Patienten mit schwerem Glaukomschaden anhand des Blau-Kanals.

Merkmalsgruppe	Klassifikator	Merkmals- anzahl	Fehlerrate (%)	Konfidenzint ervall	Klassifikation rate (%)	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	AUC
Signalparameter der HA	LDA	8	9,7	0,00-0,22	90,3	86,6	93,9	0,96
	NBK	8	8,2	0,00-0,19	91,6	93,3	89,8	0,97
	KNN	7	2,2	0,00-0,08	97,7	95,4	100,0	0,98
	SVM	8	6,7	0,00-0,16	93,0	89,6	96,4	0,93
Signalparameter	LDA	8	0,5	0,00-0,08	99,4	98,9	99,8	1,00
	NBK	11	2,0	0,00-0,11	98,1	96,5	99,8	1,00
	KNN	8	0,0	0,00-0,02	100,0	100,0	100,0	1,00
	SVM	8	0,8	0,00-0,08	99,2	98,4	100,0	0,99
Wavelet- koeffizienten GA- Analyse	LDA	14	10,1	0,00-0,19	89,7	80,2	99,1	0,95
	NBK	14	10,5	0,00-0,22	89,4	78,8	100,0	0,95
	KNN	14	4,1	0,00-0,11	96,0	92,0	100,0	0,96
	SVM	14	5,0	0,00-0,11	94,7	89,5	100,0	0,95
Wavelet- koeffizienten Kreuzanalyse	LDA	11	8,7	0,00-0,19	90,8	90,7	90,9	0,96
	NBK	11	13,4	0,02-0,27	86,6	94,5	78,7	0,95
	KNN	4	2,4	0,00-0,08	97,8	95,7	99,9	0,98
	SVM	11	4,9	0,00-0,11	95,0	90,2	99,8	0,95
Statistisch signifikante Abtastpunkte	LDA	11	2,1	0,00-0,11	97,7	95,5	100,0	1,00
	NBK	11	5,2	0,00-0,13	95,1	90,1	100,0	1,00
	KNN	11	0,0	0,00-0,05	100,0	100,0	99,9	1,00
	SVM	11	0,1	0,00-0,05	99,8	99,7	99,9	1,00
MP-Parameter	LDA	18	8,1	0,00-0,19	91,3	82,8	99,9	0,97
	NBK	13	12,1	0,00-0,27	87,5	85,2	89,8	0,95
	KNN	17	3,0	0,00-0,11	96,9	93,9	99,9	0,97
	SVM	15	5,3	0,00-0,13	94,4	89,0	99,8	0,94
Hadamard- koeffizienten GA- Analyse	LDA	10	3,3	0,00-0,11	96,6	93,3	99,9	0,99
	NBK	8	3,8	0,00-0,11	96,4	92,8	100,0	0,99
	KNN	10	0,8	0,00-0,08	99,2	98,4	99,9	0,99
	SVM	12	1,1	0,00-0,05	98,8	97,6	99,9	0,99
Hadamard- koeffizienten Kreuzanalyse	LDA	6	12,4	0,02-0,27	87,6	79,2	96,1	0,92
	NBK	6	17,2	0,02-0,25	82,3	75,5	89,0	0,88
	KNN	3	3,6	0,00-0,11	96,2	92,6	99,9	0,96
	SVM	6	12,4	0,00-0,27	87,9	86,0	89,9	0,88
Kombination aller Parameter (opt. Merkmalsatz)	LDA	6	0,8	0,00-0,05	99,2	98,4	100,0	1,00
	NBK	59	1,8	0,00-0,08	98,2	96,4	100,0	1,00
	KNN	54	0,2	0,00-0,08	99,8	99,7	99,9	1,00
	SVM	43	0,3	0,00-0,05	99,6	99,3	100,0	1,00

Tabelle 5.10: Klassifikationsergebnisse der verschiedenen Merkmalsgruppen mit verwendeten Klassifikatoren zur Klassifikation von altersangepassten Probanden und Patienten mit schwerem Glaukomschaden anhand des Rot-Grün-Kanals.

Merkmalsgruppe	Klassifikator	Merkmals-anzahl	Fehlerrate (%)	Konfidenz-intervall	Klassifikation rate (%)	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	AUC
Signalparameter der HA	LDA	5	11,9	0,02-0,25	88,0	85,6	90,5	0,94
	NBK	2	13,2	0,02-0,25	86,8	83,7	89,8	0,94
	KNN	4	3,4	0,00-0,11	96,5	93,0	100,0	0,97
	SVM	4	10,8	0,00-0,22	89,5	88,9	90,1	0,89
Signalparameter	LDA	7	10,7	0,00-0,22	89,4	89,1	89,7	0,97
	NBK	7	8,3	0,00-0,19	91,5	93,0	89,9	0,95
	KNN	2	5,0	0,00-0,11	94,7	89,5	99,9	0,95
	SVM	6	8,9	0,00-0,19	90,8	91,7	90,0	0,91
Wavelet-koeffizienten GA-Analyse	LDA	15	12,3	0,00-0,22	87,8	85,0	90,7	0,94
	NBK	8	10,0	0,00-0,25	90,1	84,5	95,8	0,96
	KNN	15	2,0	0,00-0,11	98,0	96,1	100,0	0,98
	SVM	6	6,0	0,00-0,19	94,1	90,3	97,8	0,94
Wavelet-koeffizienten Kreuzanalyse	LDA	14	13,3	0,02-0,25	86,3	84,9	87,8	0,93
	NBK	7	15,6	0,08-0,3	84,4	90,8	78,0	0,92
	KNN	9	1,6	0,00-0,11	98,6	97,2	99,9	0,99
	SVM	14	11,6	0,00-0,16	88,2	81,1	95,2	0,88
Statistisch signifikante Abtastpunkte	LDA	8	3,3	0,00-0,16	96,4	93,5	99,3	0,97
	NBK	14	7,3	0,00-0,16	92,3	90,0	94,7	0,98
	KNN	14	1,1	0,00-0,08	98,7	97,5	99,9	0,99
	SVM	14	4,1	0,00-0,11	96,0	92,1	99,9	0,96
MP-Parameter	LDA	17	9,4	0,00-0,19	90,5	81,0	99,9	0,97
	NBK	17	17,0	0,08-0,30	83,1	78,4	87,8	0,91
	KNN	14	2,7	0,00-0,11	97,5	95,0	100,0	0,98
	SVM	17	8,0	0,00-0,16	91,4	82,9	99,8	0,91
Hadamard-koeffizienten GA-Analyse	LDA	7	6,1	0,00-0,16	94,2	88,4	100,0	0,99
	NBK	7	5,6	0,00-0,13	94,2	88,5	100,0	0,98
	KNN	7	2,9	0,00-0,08	96,8	93,7	99,9	0,97
	SVM	7	4,0	0,00-0,11	95,9	91,8	100,0	0,96
Hadamard-koeffizienten Kreuzanalyse	LDA	8	12,4	0,00-0,19	87,6	79,2	96,1	0,92
	NBK	9	12,9	0,02-0,22	87,3	82,3	92,3	0,95
	KNN	3	4,2	0,00-0,11	95,8	91,7	99,9	0,96
	SVM	9	6,1	0,00-0,16	93,6	87,9	99,3	0,94
Kombination aller Parameter (opt. Merkmalsatz)	LDA	20	6,4	0,00-0,16	93,5	88,1	98,8	0,97
	NBK	98	4,7	0,00-0,13	95,2	94,0	96,4	0,99
	KNN	20	3,0	0,00-0,11	97,2	94,4	100,0	0,97
	SVM	41	1,8	0,00-0,05	98,1	96,3	99,9	0,98

Die Ergebnisse für die Klassifikation unter Nutzung der Kombination von BK- und RGK-Merkmalen ist in Tabelle 5.11 dargestellt.

Tabelle 5.11: Klassifikationsergebnisse der verwendeten Klassifikatoren zur Klassifikation von altersangepassten Probanden und Patienten mit schwerem Glaukomschaden mittels Kombination von Blau-Kanal- und Rot-Grün-Kanal-Merkmalen.

Merkmalgruppe	Klassifikator	Merkmals-anzahl	Fehlerrate (%)	Konfidenz-intervall	Klassifikation rate (%)	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	AUC
Kombination aller BK und RGK Parameter (opt. Merkmalsatz)	LDA	39	4,8	0,00-0,09	95,1	90,3	99,9	0,98
	NBK	72	4,9	0,00-0,09	94,8	94,7	94,8	0,99
	KNN	39	6,3	0,00-0,13	93,7	91,0	96,5	0,94
	SVM	98	0,9	0,00-0,05	99,1	98,3	99,9	0,99

Klassifikation altersangepasster Probanden und Glaukompatienten im Frühstadium

Ein weiterer wichtiger Gesichtspunkt der Untersuchungen war die Klassifikation der Glaukompatienten ohne schweren Glaukomschaden bzw. die Unterscheidbarkeit der aP von den GK. Die Unterschiede der VEP zwischen den Gruppen waren hier jedoch geringer (siehe Bild 5.21). Da noch deutliche Antwortkomponenten in den VEP der GK zu erkennen waren, wurden hier auch die morphologischen Parameter des Zeitbereichs ausgewertet. Die Auswertung erfolgte in gleicher Weise wie bei aP und sGK, wobei die Ergebnisse wieder am Beispiel der LDA, mit der Verwendung einer Kombination aller Parameter und Optimierung der Merkmalsanzahl, exemplarisch dargestellt werden. Die Resultate der Klassifikationsverfahren für die verschiedenen Merkmalsgruppen mit Merkmalsvorauswahl zur Klassifikation von aP und GK sind in Tabelle 5.12 (BK) und Tabelle 5.13 (RGK) zusammengefasst.

Bei der Verwendung einer Kombination aller Parameter zur Klassifikation mittels LDA (Bild 5.27) konnten im Vergleich zu den einzelnen Merkmalssätzen deutlich bessere Ergebnisse erreicht werden. Bereits die MDS, mit Stresswerten für die BK-Daten von 0,24 bzw. 0,21 für RGK-Daten, zeigte eine gute Trennung der Gruppen. Die Optimierung der Merkmalsanzahl zeigte minimal Klassifikationsfehlerraten bei der Nutzung von 15 BK-Merkmalen und 6 RGK-Merkmalen. Sowohl die ROC Analyse (BK AUC = 0,86; RGK AUC = 0,79) als auch die Klassifikationsfehler zeigten eine höhere Klassifikationsqualität auf Basis der BK-Daten. Der Klassifikationsfehler des BK von 23,0 % (Konfidenzintervall 0,08 - 0,35) sowie die Sensitivität von 81,5 % und Spezifität von 71,0 % waren besser als die Werte des RGK mit einem Klassifikationsfehler von 25,5 % (Konfidenzintervall 0,08 - 0,41) sowie einer Sensitivität von 78,9 % und einer Spezifität von 69,1 %.

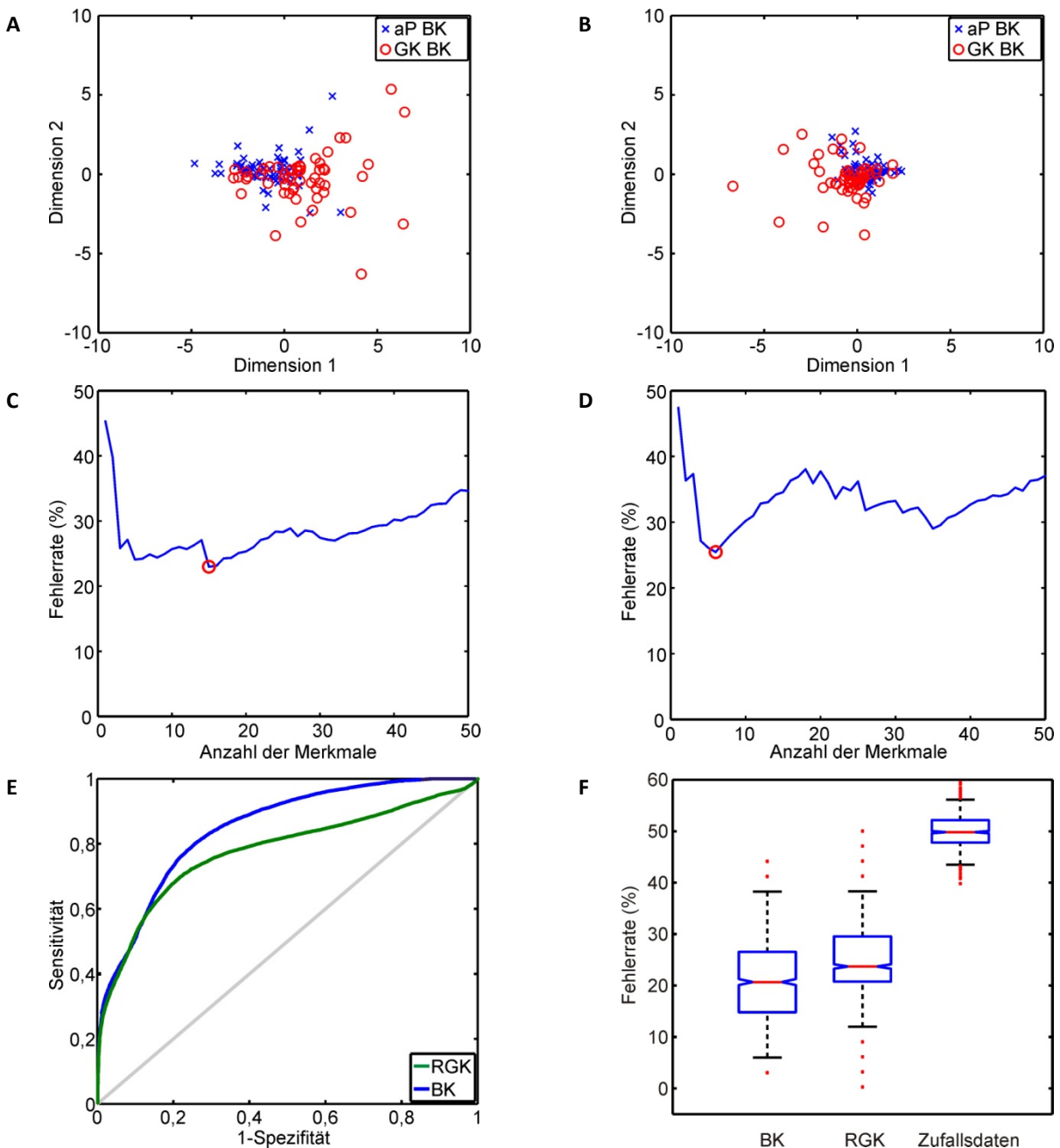


Bild 5.27: Multidimensionale Skalierung des Blau-Kanals (BK) der altersangepassten Probanden (aP) und Glaukompatienten im Frühstadium (GK) nach Optimierung der Merkmalsanzahl aller Parameter (A) und multidimensionale Skalierung des Rot-Grün-Kanals (RGK) nach Optimierung der Merkmalsanzahl (B). Verlauf der Klassifikationsfehlerrate über die verwendete Merkmalsanzahl sowie deren Minimum (roter Kreis) bei Verwendung der BK- (C) und RGK-Merkmale (D). Receiver Operating Characteristic der linearen Diskriminanzanalyse der BK und RGK mittels aller Parameter (E) sowie die statistische Verteilung der Klassifikationsfehler auf Basis des Bootstrappings (F).

Zudem erfolgte die Klassifikation mittels SVM und die binärer logistischer Regression unter Nutzung aller entwickelten Parameter. Die SVM-Klassifikation auf Basis der BK-Daten ohne Merkmalsoptimierung erreichte eine korrekte Klassifikationsrate von 73,8 % bzw. eine Fehllerrate von 26,2 % (Konfidenzintervall 0,02 - 0,26), was bei der ROC-Analyse zu einer AUC von 0,73 führte. Die

Sensitivität der Klassifikation erreichte einen Wert von 78,0 % und die Spezifität von 68,8 %. Für die RGK-Daten war die Klassifikationsqualität mit einer korrekten Klassifikationsrate von 64,6 % bzw. einer Fehlerrate von 35,4 % (Konfidenzintervall 0,05 - 0,32) sowie einer AUC von 0,64 geringer. Die Sensitivität und Spezifität betrugen hier 69,8 % bzw. 58,3 %.

Die Klassifikation der aP und GK auf Basis der binären logistischen Regression zeigte im Vergleich zur SVM-Klassifikation für den BK etwas schlechtere, für den RGK jedoch etwas bessere Resultate. In das Regressionsmodell gingen dabei 8 Merkmale (BK) bzw. 9 Merkmale (RGK) ein. Damit wurden für den BK-Merkmalssatz eine korrekte Klassifikationsrate von 67,6 % sowie eine Sensitivität von 76,5 % und eine Spezifität von 60,0 % erreicht. Für den RGK Merkmalsatz ergab sich eine korrekte Klassifikationsrate von 70,3 % sowie eine Sensitivität von 76,5 % bzw. eine Spezifität von 65,0 %.

In Bild 5.28 ist der Vergleich der Klassifikationsqualität der verwendeten Klassifikationsmethoden anhand der korrekten Klassifikationsrate dargestellt. Dabei wurden die verschiedenen BK-Parametersätze untersucht. Besonders die Signalparameter und die Nutzung einer Kombination aller Parameter führten zu einer guten Klassifikation der aP und GK auf Basis des BK. In Abhängigkeit von den genutzten Merkmalsätzen traten Unterschiede in den Ergebnissen der Klassifikationsmethoden auf. Die besten Resultate erzielten die LDA und SVM in Verbindung mit den Signalparametern (siehe Bild 5.28). Bei der Verwendung der Kombination aller Merkmale erreichten die untersuchten Klassifikatoren ähnliche Klassifikationsraten.

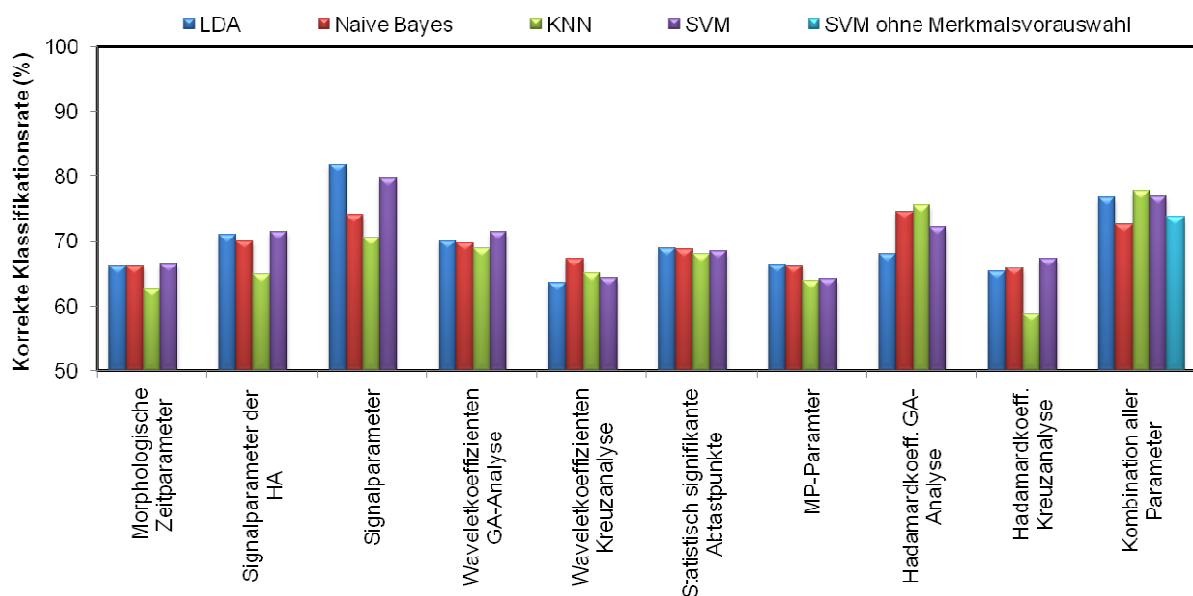


Bild 5.28: Darstellung der korrekten Klassifikationsrate der angewendeten Klassifikationsmethoden auf Basis der verschiedenen Merkmalsgruppen zur Klassifikation von altersangepassten Probanden und Glaukompatienten im Frühstadium anhand des Blau-Kanals.

Die korrekten Klassifikationsraten der aP und GK für die verwendeten Klassifikatoren und Parametersätze auf Grundlage der RGK-Merkmale sind in Bild 5.29 dargestellt. Hier lieferten die Signalparameter, die Waveletkoeffizienten und eine Kombination aller Parameter die beste Trennbarkeit der Gruppen. Keine der Merkmalsgruppen konnte im Vergleich der Klassifikationsverfahren eindeutige Vorteile zeigen. Die Verwendung einer Kombination aller Parameter ergab relativ gute Klassifikationsergebnisse für die verschiedenen Klassifikatoren, wobei sich die Qualität der SVM ohne Merkmalsvorauswahl etwas schlechter darstellte. Die Klassifikationsergebnisse auf Basis der BK-Merkmale (Bild 5.28) waren vergleichbar mit den Ergebnissen auf Grundlage der RGK-Merkmale (Bild 5.29).

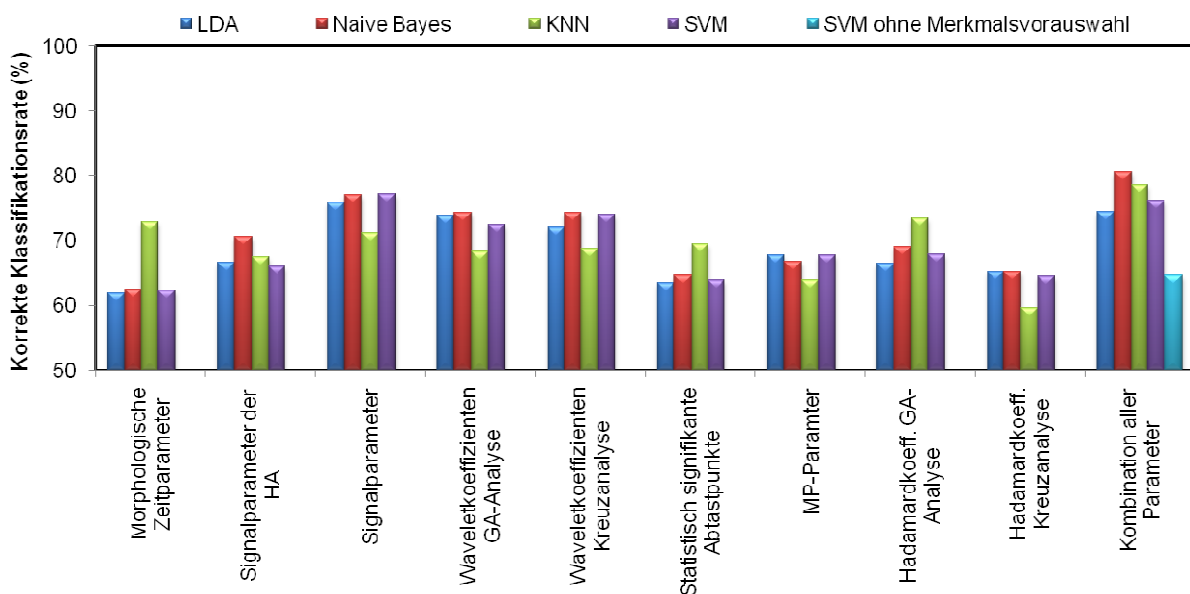


Bild 5.29: Darstellung der korrekten Klassifikationsrate der angewendeten Klassifikationsmethoden auf Basis der verschiedenen Merkmalsgruppen zur Klassifikation von altersangepassten Probanden und Glaukompatienten im Frühstadium anhand des Rot-Grün-Kanals.

Aus Bild 5.30 geht die Abhängigkeit der Klassifikationsergebnisse der aP und GK von den beiden stimulierten Farbkanälen hervor. Dabei erfolgte die Darstellung der korrekten Klassifikationsraten der Merkmalsgruppen, welche sich aufgrund der verschiedenen Klassifikationsmethoden ergaben.

Die beiden stimulierten Farbkanäle lieferten für die verwendeten Klassifikationsmethoden ähnliche Ergebnisse. Zudem gehen aus Bild 5.30 keine eindeutigen Vorteile bei der Verwendung eines Farbkanals hervor. Je nach Klassifikationsmethode und Parameter ergaben sich für die BK-Daten oder RGK-Daten bessere Klassifikationsergebnisse der aP und GK. Bei Klassifikationen mittels LDA und SVM zeigten die BK-Merkmale mit den meisten Merkmalssätzen bessere Resultate, wobei bei Verwendung der NBK die RGK-Merkmale Vorteilen besaßen. Bei der KNN ergaben sich für beide Farbkanäle, bei den meisten Merkmalssätzen sehr ähnliche Klassifikationsergebnisse. Nur bei den morphologischen Parametern des Zeitbereichs hatte der RGK Vorteile.

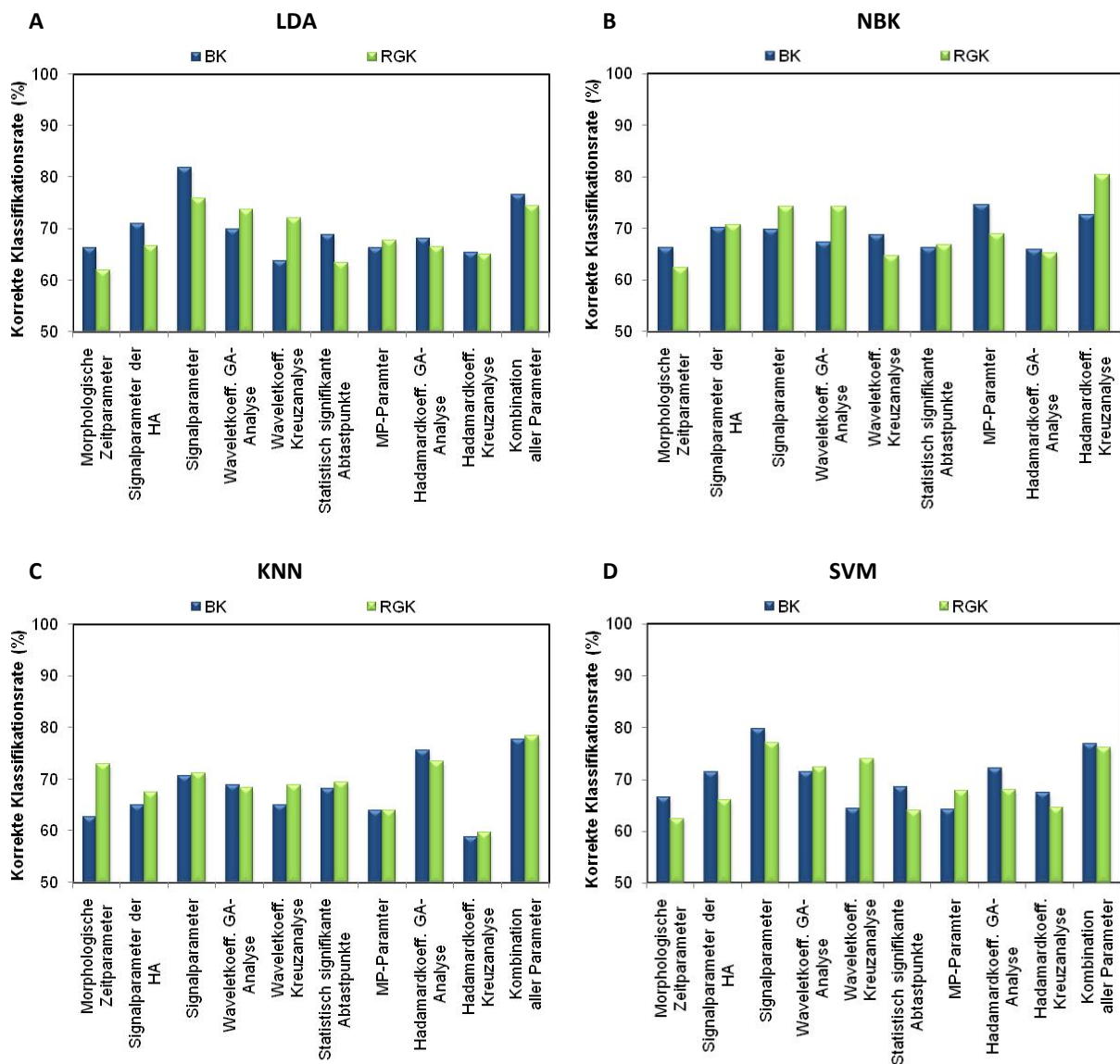


Bild 5.30: Darstellung der korrekten Klassifikationsrate der altersangepassten Probanden und Glaukompatienten im Frühstadium auf Basis der Blau-Kanal-Merkmale (BK) und Rot-Grün-Kanal-Merkmale (RGK) bei Klassifikation mittels linearer Diskriminanzanalyse (A), Naive Bayes (B), K-Nearest Neighbor (C) und Support Vector Machine (D).

Die ausführlichen Ergebnisse für die Klassifikation der aP und GK für alle Parametergruppen und Klassifikatoren sind für die BK-Daten in Tabelle 5.12 sowie für die RGK-Daten in Tabelle 5.13 aufgeführt.

Tabelle 5.12: Klassifikationsergebnisse der Merkmalsgruppen mit verwendeten Klassifikatoren anhand des Blau-Kanal zur Klassifikation von altersangepassten Probanden und Glaukoma Patienten im Frühstadium.

Merkmalsgruppe	Klassifikator	Merkmals-anzahl	Fehlerrate (%)	Konfidenz-intervall	Klassifikation rate (%)	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	AUC
Morphologische Parameter im Zeitbereich	LDA	1	33,7	0,17-0,50	66,2	62,1	71,2	0,71
	NBK	1	33,7	0,17-0,50	66,2	62,0	71,3	0,71
	KNN	2	36,5	0,08-0,41	52,1	68,8	32,2	0,50
	SVM	1	33,4	0,20-0,52	66,5	72,2	59,7	0,66
Signalparameter der HA	LDA	7	28,3	0,11-0,44	71,0	76,7	64,2	0,74
	NBK	3	30,3	0,14-0,5	70,1	74,5	64,9	0,71
	KNN	1	35,5	0,05-0,32	64,9	68,0	61,2	0,65
	SVM	4	28,6	0,14-0,47	71,5	83,1	57,7	0,70
Signalparameter	LDA	4	18,7	0,05-0,35	81,8	95,2	65,6	0,86
	NBK	6	26,0	0,11-0,41	74,0	84,4	61,4	0,77
	KNN	6	29,2	0,02-0,29	70,6	75,2	65,1	0,70
	SVM	8	20,6	0,05-0,33	79,7	90,0	67,4	0,79
Wavelet-koeffizienten GA-Analyse	LDA	5	28,8	0,14-0,47	70,0	67,1	73,5	0,76
	NBK	5	29,9	0,13-0,45	69,8	65,6	74,7	0,76
	KNN	5	31,5	0,05-0,32	68,9	76,6	59,7	0,68
	SVM	1	28,9	0,14-0,47	71,4	69,5	73,7	0,72
Wavelet-koeffizienten Kreuzanalyse	LDA	2	35,8	0,19-0,52	63,7	80,8	43,3	0,61
	NBK	4	33,0	0,17-0,05	67,3	79,8	52,3	0,66
	KNN	4	35,6	0,05-0,32	65,0	75,1	52,7	0,64
	SVM	4	36,2	0,17-0,52	64,4	81,5	43,8	0,63
Statistisch signifikante Abtastpunkte	LDA	3	31,1	0,14-0,47	68,9	73,9	63,1	0,74
	NBK	3	31,4	0,14-0,47	68,7	75,2	61,0	0,75
	KNN	3	31,2	0,05-0,29	68,1	75,0	59,8	0,67
	SVM	3	31,0	0,14-0,47	68,5	76,7	58,6	0,68
MP-Parameter	LDA	1	33,8	0,20-0,55	66,3	59,1	75,1	0,72
	NBK	4	33,6	0,17-0,50	66,2	68,6	63,2	0,71
	KNN	4	36,4	0,05-0,35	63,9	71,9	54,4	0,63
	SVM	3	35,9	0,17-0,52	64,2	80,3	45,0	0,63
Hadamard-koeffizienten GA-Analyse	LDA	12	31,9	0,11-0,44	68,1	72,6	62,6	0,76
	NBK	4	25,2	0,11-0,41	74,6	81,5	66,4	0,78
	KNN	12	24,8	0,02-0,29	75,6	81,1	69,1	0,75
	SVM	3	27,9	0,13-0,44	72,2	76,7	66,8	0,72
Hadamard-koeffizienten Kreuzanalyse	LDA	3	34,4	0,17-0,52	65,4	57,7	74,6	0,71
	NBK	4	34,4	0,17-0,52	65,9	57,4	76,0	0,70
	KNN	3	40,5	0,05-0,32	58,8	59,3	58,1	0,59
	SVM	3	31,9	0,14-0,52	67,4	65,0	70,4	0,68
Kombination aller Parameter (opt. Merkmalsatz)	LDA	15	23,0	0,08-0,35	76,7	81,5	71,0	0,86
	NBK	51	23,5	0,05-0,38	72,6	75,2	77,3	0,85
	KNN	53	21,8	0,02-0,29	77,7	82,3	72,2	0,77
	SVM	14	22,7	0,05-0,35	76,9	80,5	72,5	0,76

Tabelle 5.13: Klassifikationsergebnisse der Merkmalsgruppen mit verwendeten Klassifikatoren anhand des Rot-Grün-Kanal zur Klassifikation von altersangepassten Probanden und Glaukumpatienten im Frühstadium.

Merkmalsgruppe	Klassifikator	Merkmals-anzahl	Fehlerrate (%)	Konfidenz-intervall	Klassifikation rate (%)	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	AUC
Morphologische Parameter im Zeitbereich	LDA	1	37,4	0,22-0,55	61,9	54,5	70,8	0,67
	NBK	1	38,4	0,22-0,57	62,4	54,4	71,9	0,67
	KNN	2	26,8	0,17-0,52	72,9	77,2	67,7	0,72
	SVM	2	38,4	0,20-0,58	62,3	79,5	41,7	0,61
Signalparameter der HA	LDA	3	33,3	0,17-0,50	66,6	76,4	54,8	0,70
	NBK	8	29,3	0,14-0,44	70,6	77,8	62,1	0,73
	KNN	8	33,0	0,05-0,32	67,4	71,5	62,6	0,67
	SVM	8	33,6	0,14-0,47	66,0	78,3	51,2	0,65
Signalparameter	LDA	6	24,8	0,08-0,41	75,9	84,1	66,1	0,79
	NBK	8	23,1	0,08-0,38	77,0	83,2	69,5	0,79
	KNN	7	28,7	0,02-0,29	71,1	73,6	68,1	0,71
	SVM	6	22,0	0,05-0,38	77,1	86,1	66,4	0,76
Wavelet-koeffizienten GA-Analyse	LDA	3	26,2	0,11-0,44	73,8	88,2	56,5	0,75
	NBK	4	26,1	0,11-0,42	74,3	87,2	58,8	0,78
	KNN	7	31,6	0,02-0,32	68,3	73,5	62,0	0,68
	SVM	4	27,8	0,11-0,44	72,4	86,6	55,4	0,71
Wavelet-koeffizienten Kreuzanalyse	LDA	6	27,5	0,10-0,41	72,0	83,7	58,0	0,77
	NBK	5	25,7	0,11-0,41	74,3	84,2	62,4	0,79
	KNN	8	31,3	0,05-0,32	68,8	81,7	53,4	0,68
	SVM	6	25,5	0,10-0,38	74,0	81,7	64,8	0,73
Statistisch signifikante Abtastpunkte	LDA	3	36,3	0,17-0,52	63,4	70,6	54,7	0,64
	NBK	3	35,8	0,19-0,50	64,6	73,3	54,1	0,66
	KNN	3	30,6	0,05-0,30	69,4	80,7	55,8	0,68
	SVM	2	36,4	0,20-0,55	63,9	81,0	43,3	0,62
MP-Parameter	LDA	3	32,5	0,17-0,50	67,8	67,0	68,9	0,71
	NBK	3	33,0	0,14-0,52	66,8	64,6	69,5	0,69
	KNN	3	36,3	0,05-0,32	63,9	68,3	58,8	0,64
	SVM	3	31,8	0,14-0,48	67,8	74,9	59,2	0,67
Hadamard-koeffizienten GA-Analyse	LDA	4	33,2	0,17-0,50	66,5	72,4	59,5	0,72
	NBK	4	31,0	0,14-0,50	69,0	82,0	53,4	0,69
	KNN	5	26,4	0,02-0,29	73,4	78,0	67,8	0,73
	SVM	1	31,6	0,17-0,47	67,9	83,0	49,9	0,66
Hadamard-koeffizienten Kreuzanalyse	LDA	1	34,4	0,20-0,52	65,1	61,2	69,8	0,66
	NBK	1	34,2	0,20-0,52	65,2	61,3	69,9	0,67
	KNN	2	40,6	0,08-0,35	59,6	61,1	57,8	0,59
	SVM	2	35,7	0,20-0,52	64,5	73,6	53,5	0,64
Kombination aller Parameter (opt. Merkmalsatz)	LDA	6	25,5	0,08-0,41	74,4	78,9	69,1	0,79
	NBK	22	19,4	0,05-0,32	80,5	86,3	73,6	0,86
	KNN	18	21,3	0,02-0,26	78,5	80,1	76,6	0,78
	SVM	8	24,5	0,08-0,35	76,2	84,3	66,4	0,75

Es wurde zudem die Klassifikation der aP und GK unter Nutzung der Kombination von BK- und RGK-Merkmalen vorgenommen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 5.14. gezeigt.

Tabelle 5.14: Klassifikationsergebnisse der verwendeten Klassifikatoren zur Klassifikation von altersangepassten Probanden und Glaukoma-Patienten im Frühstadium mittels Kombination von Blau-Kanal- und Rot-Grün-Kanal-Merkmalen.

Merkmalsgruppe	Klassifikator	Merkmals-anzahl	Fehlerrate (%)	Konfidenz-intervall	Klassifikation rate (%)	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	AUC
Kombination aller BK und RGK Parameter (opt. Merkmalsatz)	LDA	3	22,2	0,13-0,33	77,5	86,7	66,4	0,82
	NBK	7	24,6	0,14-0,34	75,4	83,3	66,0	0,78
	KNN	7	24,6	0,13-0,33	76,1	86,5	63,8	0,75
	SVM	9	19,9	0,10-0,30	79,6	88,4	69,2	0,79

6 Diskussion

6.1 Überblick

In dieser Arbeit wurde erstmalig eine modellbasierte selektive Farbkanalstimulation auf Basis des SST-Prinzips, in Verbindung mit einer umfangreichen objektiven Analyse und Parametrisierung der VEP sowie Klassifikation der Reizantwortsignale mittels verschiedener Verfahren durchgeführt. Die Prüfung der diagnostischen Aussagekraft erfolgte dabei anhand einer relativ großen Anzahl von 102 gesunden Probanden und 39 Glaukompatienten. Insgesamt wurde ein umfangreiches methodisches Konzept zur objektiven Untersuchung und Bewertung des visuellen Systems erstellt und umgesetzt.

Die Wirkung der Methode zur selektiven Zapfenstimulation konnte dargestellt und Evidenzen für den Funktionsnachweis gezeigt werden. Anhand der damit gewonnenen Reizantwortsignale wurden mit verschiedenen Klassifikationsmethoden sehr gute Ergebnisse bei der Erkennung von Patienten mit schwerem Glaukomschaden sowie bei der Differenzierung einzelner Farbkanäle erzielt. Für Glaukompatienten im frühen Stadium ergaben sich ebenfalls gute Klassifikationsergebnisse. Damit konnten neue, objektive, diagnostische Möglichkeiten aufgezeigt werden.

Für eine erfolgreiche Klassifikation war die Entwicklung und Validierung eines umfangreichen Merkmalssatzes notwendig. Mit diesem erfolgte eine umfassende, objektive Beschreibung und Parametrisierung der VEP. Die Qualität der entwickelten Parameter wurde dabei bewertet. Zudem konnte die Klassifikationsqualität der verwendeten Klassifikationsmethoden für die verschiedenen Fragestellungen beurteilt werden.

Durch die Untersuchung und Anwendung verschiedener Verfahren zur Verbesserung des SNR, bzw. die Vorverarbeitung der Reizantwortsignale, gelang es, eine gute Unterdrückung von Störkomponenten zu erreichen und somit die Analyse der VEP zu ermöglichen.

Mit den Parametern zur Beschreibung der VEP konnte zudem die wichtige Analyse von Einflussfaktoren auf die Untersuchung und Auswertung durchgeführt werden.

6.2 Studiengruppe

In dieser Arbeit wurden an 141 Personen Untersuchungen durchgeführt und so über 500 Datensätze erfasst. Aufgrund von technischen und biologischen Artefakten konnten daraus 490 auswertbare Datensätze gewonnen werden. Die Untersuchungen wurden teilweise parallel am AugenZentrum Siegburg und am Institut für Biomedizinische Technik und Informatik der Technischen Universität Ilmenau durchgeführt. Daraus ergeben sich mögliche Einflüsse auf die Messungen aufgrund der unterschiedlichen Messsysteme und Untersucher. Diese wurden durch messtechnische Bestimmung der Eigenschaften der Untersuchungssysteme und Anpassung dieser sowie durch Schulung des

Personals und Abgleich des Untersuchungsablaufs minimiert. Durch die Signalvorverarbeitung wurden unterschiedliche Störungen im Signal, die an den jeweiligen Untersuchungsorten auftraten unterdrückt. In den VEPs konnten keine Einflüsse des Untersuchungsorts festgestellt werden. Diese sind jedoch nicht komplett auszuschließen.

Auch intraindividuelle Einflüsse auf die Messung bzw. Untersuchung sind möglich. Auf Basis wiederholender Reproduzierbarkeitsmessungen wurden diese analysiert. Es zeigten sich dabei keine Unterschiede zwischen den Messungen. Jedoch sind generelle Einflüsse (Tageszeit, Wachzustand, Aufmerksamkeit, Bewegungen, Störeinkopplungen usw.) auf individuelle Messungen denkbar.

Weiterhin existierte in der Gesamtpopulation eine inhomogene Altersstruktur. Die Patienten mit Glaukom waren vorwiegend älter als 50 Jahre, wobei die gesunden Probanden größtenteils zwischen 20 und 30 Jahre alt waren. Aus diesem Grund wurden für die Vergleiche zwischen Probanden und Glaukompatienten altersangepasste Gruppen gebildet. Weiterhin verringerte eine Einteilung der Patienten in verschiedene Schweregrade der Erkrankung die Größe der Subpopulationen. Alle diese Faktoren reduzierten die Anzahl an Stichproben pro Gruppe, was für eine Parametrisierung mit großer Merkmalsanzahl und die Klassifikation eine Verringerung der Generalisierungsfähigkeit bzw. statistischen Aussagekraft der Ergebnisse bedeutet. Aus den genannten Gründen verringerten sich die zur Verfügung stehenden Gruppengrößen deutlich (ca. 180 Probandendatensätze, 60 altersangepasste Probandendatensätze, 50 Patientendatensätze mit Glaukom, 10 Patientendatensätze mit schwerem Glaukomschaden). Für eine Klassifikation werden weiterhin Trainingsdaten zum Training der Klassifikatoren und möglichst unabhängige Testdaten benötigt, wodurch sich die zur Verfügung stehende Datenmenge je Fragestellung zudem verringert. Aus der relativ großen Anzahl an untersuchten Personen bzw. Datensätzen ergeben sich somit für die einzelnen Fragestellungen nur relativ kleine Datenmengen, deren Aussagekraft bzw. statistische Relevanz begrenzt ist. Dies muss bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden.

Speziell zur Einschätzung des Potenzials einer Methode bzw. zur Einschätzung der Methode zur Frühdiagnostik ist eine detaillierte Untersuchung von klar abgegrenzten Subpopulationen mit definiertem Befund notwendig. Diese Einteilung war mit dem vorhandenen Datenmaterial bzw. Datenmengen nur begrenzt möglich.

Generell ist bei den Analysen nicht auszuschließen, dass weitere Erkrankungen oder Medikamente Einflüsse auf die Untersuchungsergebnisse haben. Bei den untersuchten Personen handelt es sich nur um Stichproben, von welchen nicht auf Allgemeingültigkeit geschlossen werden kann. Erst mit steigender Größe der Stichprobenanzahl steigt die Generalisierungsfähigkeit. Hierfür wären Stichprobengrößen von mehr als 100 Datensätzen pro Fragestellung wünschenswert.

6.3 Untersuchungsmethode

Zur Untersuchung verschiedener Erkrankungen ist die selektive Reizung und Bewertung einzelner Farbkanäle von Interesse. Beispielsweise geht das Glaukom mit Störungen des blauen Farbsinns einher (Aldebasi et al. 2003; Dejong et al. 1990; Drance et al. 1981; Drasdo et al. 2001; Gupta et al. 2006; Holopigian et al. 2000; Horn et al. 2002; Johnson et al. 1993; Maeda et al. 1999; Rodarte et al. 2006).

Bisher erfolgten farbkanaalselektive Untersuchungen zur Glaukomdiagnostik oftmals mittels perimetrischer Verfahren (Dejong et al. 1990; Johnson et al. 1993; Maeda et al. 1999), was den Nachteil der Subjektivität der Methode mit sich brachte. Alternativ wurden objektive diagnostische Verfahren wie das ERG verwendet, wobei sich speziell das Muster-ERG als aussagekräftige Methode zur Glaukomdiagnose zeigte (Bach et al. 2006; Bach and Hoffmann 2008; Drasdo et al. 2001; Holopigian et al. 2000; Hood et al. 2000a; Machida et al. 2010). Glaukomerkrankungen führen auch zu Veränderungen in den visuellen Pfaden sowie in der kortikalen Verarbeitung (Engelhorn et al. 2010; Gupta et al. 2006; Qing et al. 2010; Weber et al. 2000; Yucel et al. 2001; Yucel et al. 2003). Bei Glaukomerkrankungen bzw. bei Tiermodellen mit Glaukom konnten mit histologischen Untersuchungen und bildgebenden Verfahren (z. B. Magnetresonanztomografie) deutliche neuronale Veränderungen bzw. Atrophien im Bereich des LGN, der Gratioletschen Sehstrahlung und des visuellen Kortex gefunden werden (Engelhorn et al. 2010; Gupta et al. 2006; Qing et al. 2010; Weber et al. 2000; Yucel et al. 2001; Yucel et al. 2003). Im Gegensatz zum VEP kann das ERG diese Veränderungen verfahrensbedingt nicht darstellen und somit diagnostisch nutzen. Das in dieser Arbeit verwendete VEP bietet die Möglichkeit der kumulativen Untersuchung der kompletten visuellen Pfade bis hin zur kortikalen Verarbeitung. Einige Autoren wie beispielsweise Aldebasi et al., Korth et al., Horn et al., Hood et al. und Rodarte et al. haben bereits VEP-Untersuchungen an Glaukompatienten vorgenommen. Zur Reizung der Farbkanäle wurden dabei allerdings Blau auf Gelb Stimulationen (Horn et al. 2002), Schwarz-Weiß Musterumkehrstimulationen (Hood et al. 2000a; Rodarte et al. 2006) bzw. die HFP-Methode (Aldebasi et al. 2003) verwendet.

In dieser Arbeit wurde eine modellbasierte, adaptive Stimulationstechnik auf Grundlage der SST zur selektiven Reizung separater Farbverarbeitungs Kanäle des visuellen Systems verwendet. Die Funktion dieser Methode konnte mit einem Adaptations- und Zapfenbleichungsexperiment nach Stiles (Stockman and Sharpe 1999) gezeigt werden. Nach einer Bleichung der S-Zapfen wurde eine selektive S-Zapfenstimulation vorgenommen. Das Ausbleiben der S-Zapfenantwort im Gegensatz zum unveränderten L/M-Zapfen Antwortsignal (siehe Bild 5.11) lieferte die Evidenz für eine erfolgreiche Zapfenisolation während der Stimulation (Bessler et al. 2010). Die Ausbildung des S-Zapfen-Reizantwortsignals nach einer Regenerationszeit von ca. 40 s (Bild 5.11) stand im Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Rushton und Henry (Rushton and Henry 1968).

Die Stimulationssequenzen wurden für einen nahezu gleichen, maximalen Zapfenkontrast ($> 90\%$) optimiert (siehe Gleichung (4.2)). Möglichst gleiche Zapfenkontraste waren wichtig, da aus der Literatur bekannt ist, dass unterschiedliche Zapfenkontraste deutlich größere Signal- bzw. Latenzvariationen als verschiedene Helligkeitskontraste zur Folge haben (Jakobsson and Johansson 1992; Klistorner et al. 1998; Murray and Kulikowski 1983; Porciatti and Sartucci 1999; Raz et al. 2002). Zudem wurde während der Reizung auf die Helladaptation der Probanden mittels Adaptationsfläche, mit einer retinalen Beleuchtungsstärke von $3,3 \log \text{ td}$, Wert gelegt, um Stäbcheneinflüssen auf die Reizantwortsignale vorzubeugen (Stockman and Sharpe 2006). Die Stimulation erfolgte durch kreisförmige Blitzreize, um möglichst geringe Einschränkungen im Bezug auf Gesundheitszustand, Alter und Patientenkooperation zu gewährleisten (Odom et al. 2009). Die angewendeten Blitzreize führten zu größeren und ausgeprägteren Antwortsignalen als übliche Musterumkehrstimulationen (Crognale et al. 1993; Rabin et al. 1994).

Technische Randbedingungen wie die Bildaufbauzeiten der verwendeten Stimulatoren, zeitliche Einschränkungen des Stimulationssystems, Leuchtdichteunterschiede aufgrund des Einschaltverhaltens oder der Blickwinkelabhängigkeit der Stimulatoren wurden ebenfalls untersucht und berücksichtigt.

Mit den entwickelten Stimulationssequenzen sowie der entsprechenden Analyse und Auswertung der Reizantwortsignale im EEG, konnte eine umfassende Untersuchung der Gesamtverarbeitung des visuellen Systems von der Retina bis hin zum visuellen Kortex vorgenommen werden. Die Charakterisierung einzelner Farbkanäle sowie deren Unterschiede waren so möglich. Damit konnten die spezifischen Eigenschaften bestimmt und die unterschiedlichen Vulnerabilitäten der Farbkanäle für diagnostische Zwecke untersucht und genutzt werden.

6.4 Vorverarbeitungsalgorithmen

Grundlage für die Auswertung der EEG-Signale und Interpretation der VEP war eine Vorverarbeitung der Signale, um ein gutes SNR zu gewährleisten. Durch die Bipolarisierung und Anwendung von Filtern konnte eine gute Elimination von Offsetpotenzialen und technischen Artefakten, wie beispielsweise Elektrodendrift erreicht werden. Die Nutzung von Filtern zur Artefaktelimination ist ein Standardverfahren in der EEG bzw. VEP-Analyse (Brigell et al. 2003; Ferdjallah and Barr 1994). Die Wahl der unteren Filtergrenzfrequenz von $f_{\text{GU}} = 0,8 \text{ Hz}$ stellte dabei einen Kompromiss dar. Damit konnten starke Driftprozesse unterdrückt werden, die wichtigen Komponenten des biologischen Signals wurden jedoch nicht ausgeschlossen. Netzstörungen und Störungen aufgrund der Stimulatoransteuerung (60 Hz) sowie deren Oberwellen konnten mit schmalbandigen Bandpassfiltern unterdrückt werden. Weitere Störeinflüsse durch technische oder biologische Quellen wurden mittels Tiefpassfilterung erfolgreich verringert. Die verwendeten IIR Filter sind rekursiv und in der

Regel schneller als FIR Filter (Mitra 2006; Oppenheim et al. 1999). Sie boten den Vorteil höherer Filtergüten bzw. geringerer Ordnung. Der Nachteil des höheren Berechnungsaufwands war für diese Anwendung und unter Berücksichtigung der zur Verfügung stehenden Rechenleistung zu vernachlässigen. Ebenso konnte die Phasenverschiebung durch zweimalige Anwendung der Filterprozedur vermieden werden (Mitra 2006; Oppenheim et al. 1999). Die mittels Filter, mit einer Dämpfung von 80 dB, erzielte SNR-Verbesserung macht die weitere Analyse des EEG möglich (Bild 5.2). Sehr starke Störungen bzw. Störungen im Bereich des erwarteten biologischen Antwortsignals konnten mittels dieser Filter allerdings nicht entfernt werden.

Eine weitere wichtige Maßnahme zur erfolgreichen Extraktion der VEP war die Entfernung von biologischen Störsignalen. Die einzelnen Signalsegmente wurden dazu mittels Artefaktdetektoren untersucht und klassifiziert. Dabei wurde a-priori Wissen (Sporckmann 1996) verwendet, um die Detektoren bzw. die entsprechenden Schwellwerte anzupassen. Da sowohl das EEG als auch die biologischen Störungen sehr variable und individuelle Signale sind, war eine optimale Entfernung der Störungen nicht immer möglich. Auch die Anpassung der Detektoren mittels adaptiver Schwellwerte konnte diese Probleme nicht vollständig lösen. Jedoch konnten in der Arbeit sehr wirksame Artefaktdetektoren (siehe Bild 5.3 bis Bild 5.5) entwickelt bzw. angewendet werden. Deren Wirkung war vergleichbar mit Artefaktdetektoren anderer Arbeiten (Sporckmann 1996). Detektion und Ausschluss von Artefakten trugen insgesamt zu einer deutlichen Verbesserung des SNR und damit zu einer besseren Auswertbarkeit der VEP bei (siehe Bild 5.7).

Die klassische und am weitesten verbreitete Methode zur Verbesserung der SNR ist die reizsynchrone Mittelung (Riedel et al. 2001) bzw. die gewichtete Mittelung (Hoke et al. 1984). Hier besteht jedoch oft das Problem der Unterschätzung der Amplitude (John et al. 2001; Lutkenhoner et al. 1985). In dieser Arbeit wurden aus diesem Grund Untersuchungen zur Mittelungstiefe angestellt (siehe Bild 5.8). Eine Anzahl von 100 Segmenten wurde festgelegt, um eine gutes SNR zu erreichen. In der Literatur ist eine Mindestanzahl von 64 Segmenten für die Mittelung von VEPs zu finden (Odom et al. 2009). Eine größere Segmentanzahl (bis zu 200), die in eine Untersuchung der Mittelung eingingen, brachten keine deutliche Verbesserung des SNR, führten aber zu einer größeren Belastung während der Messungen sowie zu einem größeren Zeitaufwand. Längere Messzeiten führen häufig zu nachlassender Aufmerksamkeit der untersuchten Personen und mehr Artefakten durch Bewegungen. Es ist somit davon auszugehen, dass aufgrund der Nichtstationarität dieser Störungen, das SNR durch längere Messzeiten nicht weiter ansteigt (DiPietroPaolo et al. 2005; Willemsen et al. 1999). Aus den Untersuchungen der Mittelungsqualität über den Zeitverlauf der Messungen ging hervor, dass bis 200 Segmente keine entscheidenden Einflüsse zu erkennen waren. Darum konnten für eine Mittelung beliebige Segmente der Messung verwendet werden. Dies ermöglichte die Anwendung einer selektiven Mittelungsmethode (siehe Kapitel 4.4). Eine ähnliche

Methode wurde auch von anderen Autoren (Davila and Mobin 1992; Muhler and von Specht 1999) vorgeschlagen. Die selektive Mittelung hatte in Abhängigkeit von den individuellen Datensätzen eine deutliche Verbesserung des SNR zur Folge (Bild 5.10), was auch von John et al. berichtet wurde (John et al. 2001). Für die Untersuchungen in dieser Arbeit wurde eine Anzahl von 160 Segmenten aufgezeichnet, sodass der Ausschluss von Artefakten und die Mittelung der besten 100 Segmente möglich waren.

Starke technische Störungen und Artefakte, insbesondere im Bereich des zu erwartenden VEP, stellten eine besondere Herausforderung dar. Während der Messungen konnten Störungen durch das Bahnnetz (16 $\frac{2}{3}$ Hz) festgestellt werden. Diese waren mittels klassischer Verfahren nicht ausreichend bzw. nicht geeignet zu unterdrücken, ohne das Nutzsignal zu beeinträchtigen. Aus diesem Grund wurde das MP-Verfahren für die Elimination dieser Störkomponente adaptiert und verwendet. Dies zeigte sehr gute Ergebnisse bei der Reduktion der Störungen, was auch andere Autoren in ihren Anwendungen feststellen konnten (Ghofrani and McLernon 2009; Gratkowski et al. 2006; Zhang et al. 2007). Die optimale Zerlegung der Signale in der Zeit- und Frequenzebene ermöglichte die gezielte, selektive Elimination der Störkomponenten (siehe Bild 5.6). Der Hauptnachteil des Verfahrens war dabei der hohe Rechenaufwand. Dieser schloss eine sinnvolle, umfangreiche Anwendung, beispielsweise auf den kompletten Rohdatensatz, zur Entfernungen aller Störkomponenten aus.

Die Kombination der angewendeten Maßnahmen führte insgesamt zu einer deutlichen Verbesserung des SNR. Damit wurden die Auswertung und weitere Analyse der VEP für diagnostische Zwecke ermöglicht.

6.5 Untersuchte Einflussfaktoren

Um Einflüsse auf die Analyseergebnisse zu erkennen und Fehlinterpretation zu vermeiden, erfolgten die Untersuchungen wichtiger Einflussfaktoren bzw. die Analyse verschiedener Abhängigkeiten. Diese Untersuchungen wurden anhand der gesunden Probandendaten durchgeführt. Damit konnten zusätzliche, erkrankungsbedingte Einflüsse ausgeschlossen werden.

Die Änderung der Stimulationsreihenfolge bei zwei unabhängigen Gruppen ergab nach einer MANOVA mit p-Werten zwischen 0,23 und 0,87 keine signifikanten Unterschiede zwischen den statistisch ausgewerteten Parametern. Die Ergebnisse der Reizung eines bestimmten Sehsinneszellentyps waren unabhängig von den Untersuchungen anderer Sehsinneszellentypen und somit unabhängig von der Stimulationsreihenfolge bzw. dem Untersuchungsverlauf.

Der Intraokularvergleich ergab für die ausgewerteten Parameter Korrelationskoeffizienten zwischen 0,68 und 0,97 ($r_{\text{krit}} = 0,21$, $p = 0,05$). Diese Werte zeigten, unabhängig vom stimulierten Farbkanal,

signifikante Korrelationen der Parameter zwischen den beiden Augen. Shawkat und Kriss konnten bei VEP Untersuchungen mit Onset- und Muster-Reizen mit Latenzunterschieden von durchschnittlich 1,3 ms ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den Augen feststellen (Shawkat and Kriss 1997). Auch multifokale VEP Untersuchungen von Hood et al. zeigten sehr gute Übereinstimmungen der Reizantwortsignale zwischen rechtem und linkem Auge (Hood et al. 2000b). Bei Augen, die eine Erkrankung aufweisen, können sich aber in Abhängigkeit von Krankheitsbild und Fortschritt der Erkrankung, Unterschiede in den Antwortsignalen ergeben, sodass eine Überprüfung bzw. separate Untersuchung jedes Auges sinnvoll war.

Für den generellen Ausschluss von Einflüssen betreffs der Untersuchungsreihenfolgen wurde eine symmetrische Reizung bezüglich der Stimulationsreihenfolge und des untersuchten Auges vorgenommen.

Die Untersuchung des Alterseinflusses auf die Parameter des VEP mittels MANOVA zeigte statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden gebildeten Altersgruppen (13 bis 44 Jahre bzw. 47 bis 85 Jahre) für die Parameter N1, P1 und p2p. Der Anstieg der Latenz betrug ca. 4 ms pro Dekade (Bild 5.13 B). Ähnliche Alterseinflüsse auf das VEP wurden auch von anderen Autoren beobachtet (Crognale 2002; Emmersonhanover et al. 1994; Fiorentini et al. 1996; Onofrij et al. 2001). Bei Untersuchungen mit transienten Muster- bzw. Musterumkehrreizen traten Verschiebungen der Latenz von ca. 8 ms pro Alters-Dekade auf. Die Amplitudenwerte sanken leicht, es konnte jedoch keine grundsätzliche Veränderung der Form festgestellt werden (Crognale 2002; Fiorentini et al. 1996). Rodarte et al. stellte bei multifokalen schwarz-weiß Musterumkehr-Stimulationen hingegen mit 1,3 ms pro Dekade geringere Abhängigkeiten vom Alter fest (Rodarte et al. 2006). Ursachen einer Altersabhängigkeit der VEP können im Alterungsprozess der Farbsehsinneszellen, der Minderung der Kontrastsensitivität oder der Trübung der Augenmedien zu finden sein (Fiorentini et al. 1996). In den dargestellten Untersuchungen zeigten die Parameter Anstieg und Fläche keine signifikanten Unterschiede. Prinzipiell konnte eine Abhängigkeit vom Alter nicht ausgeschlossen werden. Darum sollte bei VEP-Untersuchungen eine Betrachtung der Altersabhängigkeit erfolgen bzw. diese berücksichtigt werden. Aus diesem Grund wurden im Rahmen dieser Arbeit für die Analysen altersangepasste Gruppen verwendet.

Technische Einflussfaktoren, wie die Leuchtdichteveränderung des Stimulators über die Zeit wurden ebenfalls berücksichtigt. Durch die festgelegte Totzeit zwischen Einschaltzeitpunkt und Messung von mindestens 30 min wurde der Einfluss großer Leuchtdichteschwankungen auf das Reizantwortsignal unterbunden. Ein Einfluss verbleibender Leuchtdichteunterschiede auf die Reizantwortsignale ist nicht auszuschließen. Jedoch ist dieser im Hinblick auf intra- und interindividuelle Varianzen von Messsignalen, z. B. bei wiederholenden Untersuchungen, als vergleichsweise gering einzuschätzen. Die Blickwinkelabhängigkeit im Bezug auf den Stimulator wurde ebenfalls betrachtet (Bild 4.4). Diese

ist gering, sodass im Bezug auf die verwendete Stimulusgröße von $\pm 11^\circ$ ein Einfluss praktisch ausgeschlossen werden kann.

Durch die Untersuchung und Berücksichtigung der verschiedenen Abhängigkeiten und Zusammenhänge konnten eine optimale Analyse und Interpretation der Reizantwortsignale gewährleistet werden.

6.6 Entwickelte Parameter

Die Parameter in dieser Arbeit wurden entwickelt, um die Signale bzw. VEP quantitativ zu erfassen und die Unterschiede zwischen gesunden Probanden und Glaukumpatienten möglichst gut zu beschreiben. Die größten Unterschiede waren zwischen Probanden und Patienten mit Glaukom im fortgeschrittenen Stadium zu erwarten. Um eine sichere Parameterfindung und Klassifikation sowie eine damit verbundene Diagnose zu gewährleisten, erfolgte die Parameterentwicklung in erster Linie auf Basis der aP und sGK. Diese entwickelten, robusten Parameter können auch auf Patienten mit frühen bzw. unbekannten Glaukomstadien angewendet werden. Die Parameter zur Beschreibung des Signalverlaufs sollten in erster Linie die Unterschiede zwischen den Farbkanälen erfassen. Generell erfolgte jedoch eine Prüfung aller Parameterarten für alle Klassifikationszwecke. Eine Bewertung der Merkmale im Bezug auf ihr Potenzial zur Beschreibung von Unterschieden für die verschiedenen Fragestellungen wurde mittels MANOVA durchgeführt.

Bisher erfolgte eine Untersuchung des VEP zumeist nur anhand von Latenz- oder Amplitudenparametern (Campbell and Maffei 1970; Odom et al. 2009; Schmeisser and Smith 1992). Weiterhin existieren manuelle VEP-Bewertungsverfahren, die oft unzureichend sind (Boon et al. 2008), oder Verfahren auf Basis der Fouriertransformation (Boon et al. 2008). Auch korrelationsbasierte Verfahren bzw. Methoden, welche die Phase oder Fraktale analysieren (Boon et al. 2008; Grassberger and Procaccia 1983a; Grassberger and Procaccia 1983b) oder komponentenzerlegungs-basierte Verfahren (Bartnik and Blinowska 1992; Klemm et al. 2009; Rosso et al. 2001; Urbach et al. 1986) wurden vorgestellt. Die Aussagekraft der Parameter bzw. deren Kombination zur Erkennung von Glaukomerkrankungen anhand farbkanalselektiver VEP wurde jedoch bisher noch nicht untersucht. Aufgrund des im Rahmen dieser Arbeit entwickelten bzw. verwendeten Parametersatzes auf Basis von morphologischen Merkmalen, Latenzen, Amplituden, statistischen Parametern, Komponentenzerlegungsverfahren, wie MP, Wavelet- oder Hadamardzerlegung, konnte eine umfangreiche Bewertung einzelner Parameter sowie einer Kombination dieser durchgeführt werden.

Die morphologischen Parameter des Zeitbereichs sind leicht zu bestimmen und allgemein sehr verbreitet. Die Merkmale N1, P1, p2p, Fläche, Anstieg zeigten sich im Mittel signifikant verschieden für BK und RGK und stellten damit gute Merkmale zur Unterscheidung der Farbkanäle dar. Bei der Diagnose von Glaukomerkrankungen fanden diese Merkmale bereits bei anderen Autoren

Verwendung, da im Erkrankungsfall Latenzverlängerungen und Verringerungen der Amplituden auftraten (Bengtsson 2002; Korth et al. 1994). Das konnte auch in den eigenen Untersuchungen festgestellt werden (Bild 5.21). Da diese Merkmale aufgrund des Ausbleibens des VEP für die sGK-Gruppe nicht immer ermittelt werden konnten, erfolgte in der Arbeit nur eine Betrachtung dieser Merkmale zu Unterscheidung von aP und GK. Dabei stellte sich nur der Anstieg des BK als signifikantes Merkmal heraus, weshalb eine Frühdiagnostik mittels morphologischer Parameter des Zeitbereichs nicht sinnvoll war.

Für die Unterscheidung der Farbkanäle ergaben sich aus der Parameterentwicklung insgesamt 109 signifikante Merkmale ($p < 0,05$). Die Anzahl der signifikanten Merkmale zur Unterscheidung bezüglich aP und sGK anhand des BK belief sich auf 106 und anhand des RGK auf 111 Merkmale. Ein signifikanter Unterschied zwischen aP und GK aufgrund der entwickelten Parameter konnte für die BK-Antwort für 53 Merkmale bzw. 51 Merkmale für die RGK-Antwort festgestellt werden.

Die Parameterentwicklung zeigte bei der Parametrisierung mittels Komponentenzersetzungsverfahren, dass die Hadamardkoeffizienten der GA-Analyse sehr gut für Klassifikationen geeignet waren. Die Hadamardkoeffizienten der Kreuzanalyse hingegen weniger gut. Die Ergebnisse der Waveletkoeffizienten der Kreuzanalyse (21 Merkmale) waren nicht deutlich verschieden von den Waveletkoeffizienten der GA-Analyse und vergleichbar mit Parameter auf Basis der Hadamardzerlegung. Die MP-Parameter konnten die Unterschiede der Gruppen in den Parametern der Komponenten nicht so gut darstellen. Dies galt insbesondere für die schwierigere Unterscheidung von GK und aP.

Generell waren die Komponentenzersetzungsverfahren geeignet, um signifikante Unterschiede darzustellen. Besonders gut gelang dies mit den Waveletverfahren und Hadamardverfahren. Das Waveletverfahren wurde bereits erfolgreich von anderen Autoren zur Analyse des EEG bzw. von evozierten Potenzialen angewendet (Bartnik and Blinowska 1992; Rosso et al. 2001; Zhang et al. 2006), die Hadamardzerlegung hingegen noch nicht. Der Fakt, dass beide Verfahren vergleichbare Ergebnisse erzielen war zu erwarten, da sie sich in ihrem Prinzip ähnlich sind. Die MP-Zerlegung ergab weniger signifikante Merkmale. Bei den MP-Parametern wurden die Antwortsignale direkt parametrisiert und zur Untersuchung der Unterschiede genutzt. Hingegen erfolgte bei den Wavelet- und Hadamardverfahren eine Komponentenzersetzung der Differenzsignale und damit eine spezielle Analyse und Parametrisierung der Unterschiede zwischen den Gruppen. Diese Optimierung bzw. Anpassung auf die Fragestellung bei der Anwendung der Wavelet- und Hadamardverfahren könnte der Hauptgrund für das vergleichsweise schlechtere Abschneiden und die geringere Zahl signifikanter Merkmale aus der Gruppe der MP-Parameter sein. Die direkte MP-Parametrisierung der VEP besitzt jedoch den Vorteil, dass sie allgemeingültiger im Bezug auf die Anwendung auf neue Datensätze ist. Der Grund dafür liegt in der Art der Parameterbestimmung. Die Komponentenzersetzung mittels MP

erfolgt direkt für jeden Datensatz und nicht auf Basis von Differenzdatensätzen (z. B. im Bezug auf das GA). Damit ist diese Parametrisierung unabhängig von den im Rahmen der Arbeit erstellten Datensätzen.

Die Verwendung der Komponenten der Wavelettransformation und der Hadamardtransformation zur direkten Parametrisierung, vergleichbar mit dem MP-Verfahren, wurde ebenfalls untersucht. Hier zeigten sich jedoch in den Ergebnissen keine Vorteile gegenüber dem MP-Verfahren. Dies war zu erwarten, da hier ebenfalls eine Zerlegung auf Basis der Zeit-Frequenz-Transformation durchgeführt wird, jedoch keine gleichzeitig beliebig genaue Auflösung in Zeit und Frequenz erfolgen kann, wie dies beim MP-Verfahren möglich ist. Folglich wurde für die direkte Parametrisierung mittels Komponentenzerlegungsverfahren in der Zeit-Frequenz-Ebene das MP-Verfahren bevorzugt und verwendet.

Die statistisch signifikanten Abtastpunkte zeigten sich aussagekräftig bei der Trennung der Farbkanäle sowie aP und sGK. Sie waren jedoch nicht so gut geeignet, um die Änderungen im frühen Glaukomstadium zu erkennen. Durch eine Optimierung des Parametersatzes im Bezug auf die Gruppen aP und GK könnte die Aussagekraft für die Fragestellung verbessert werden.

Mit dem Parametersatz auf Basis von statistischen Kenngrößen für das Gesamtsignal und die HA konnten charakteristische Eigenschaften der individuellen Reizantwortsignale zugänglich gemacht und analysiert werden, wobei sich die untersuchten Gruppen in diesen Merkmalen deutlich unterschieden.

Die Vergleichsparameter mit den GA konnten die Unterschiede zwischen den GA und den individuellen Antwortsignalen darstellen. Da diese Merkmale nur Unterschiede zwischen den individuellen Reizantwortsignalen und den GA erfassen, sind sie nur für die im Rahmen der Arbeit entstandenen GA gültig. Eine Veränderung der Effizienz könnte sich durch eine andere oder größere und allgemeingültigere Referenzgruppe für das GA ergeben.

Ein weiterer Parametersatz basiert auf den Verteilungen der Signalamplituden, analysiert diese und war damit den energiebasierten Parametern ähnlich.

Anhand der Parametersätze war es möglich, Unterschiede zwischen den verschiedenen untersuchten Gruppen aufzuzeigen bzw. zu prüfen, welche Parameter die vorhandenen Unterschiede darstellen können. Einige Parameter beinhalten ähnliche Ansätze und beschreiben gleiche Zusammenhänge, wodurch sich Redundanzen ergeben. Da generell die Signale bzw. ihre Unterschiede durch die verschiedenen Ansätze parametrisiert werden sollten, ist zu erwarten, dass redundante Merkmale vorhanden sind. Eine Überprüfung dieser Zusammenhänge kann beispielsweise über eine Korrelationsanalyse erfolgen. Vor der Klassifikation wurden die redundanten Merkmale so reduziert.

Neben der Untersuchung der Trennkraft der Parametersätze anhand der MANOVA erfolgte eine Bewertung der Merkmale bzw. der Merkmalskombinationen mittels MDS. Diese ermöglichte die zweidimensionale Darstellung und damit Bewertung der Trennkraft der Gruppen auf Basis der Parameter. Auch die Wirkung der Optimierung der Merkmalsanzahl konnte so gut überprüft werden und bot damit eine erste Abschätzung für die mögliche Klassifikationsqualität.

In den Klassifikationsergebnissen der verschiedenen Klassifikationsverfahren zeigte sich, dass mit allen entwickelten Parametern erfolgreiche Klassifikationen durchgeführt werden konnten. Die Wavelet- und Hadamardverfahren lieferten durchgehend sehr gute Ergebnisse, wobei diese Merkmale im Rahmen der Arbeit auf die spezielle Fragestellung angepasst waren. Auch mit den Signalparametern und statistischen Parametern konnten gute Ergebnisse erreicht werden. Die besten Ergebnisse waren jedoch erwartungsgemäß mittels Kombination aus den besten Merkmalen zu erzielen. Dieser Ansatz würde bei einer Klassifikation zum diagnostischen Zweck die bevorzugte Variante darstellen.

Durch die Optimierung einzelner Parameter bzw. der Merkmalssätze entsprechend der aktuellen Fragestellung, beispielsweise zur Unterscheidung der Farbkanäle, könnten bessere Ergebnisse für einzelne Merkmale bzw. eine noch effektivere Parametrisierung erreicht werden. Da jedoch in den hier entwickelten gesamten Parametersätzen eine Reihe sehr guter allgemeingültiger Merkmale enthalten sind und bei der Klassifikation die besten Merkmale ausgewählt werden, ist eine deutliche Steigerung der Klassifikationsergebnisse nicht zu erwarten. Auch eine spezielle Anpassung einiger Parametergruppen (z. B. Hadamardkoeffizienten, Waveletkoeffizienten) auf die Trennung der Gruppen aP und GK würde zu besseren Klassifikationsergebnissen als bei der derzeitigen Optimierung der Parameter auf die Trennung von aP und sGK führen. Da die Unterschiede der Reizantwortssignale in Abhängigkeit vom Glaukomstadium aber fließend und individuell verschieden sind, besteht die Gefahr, eine Überanpassung vorzunehmen. Damit wäre bei später erfassten, beliebigen, unbekannten Datensätzen eine Klassifikation und Diagnose anhand dieser so definierten Parameter schwierig. Als Lösung würde sich hier die aufwendige Parameterentwicklung für die vielen verschiedenen Stadien jeweils anhand großer Testdatensätze anbieten. Weiterhin wäre eine separate Parametrisierung im Zeit-Frequenzbereich (z.B. Wigner-Ville-Transformation) denkbar. Jedoch wird durch die Wavelettransformation bzw. durch die Anwendung des MP-Verfahrens bereits eine solche Transformation vorgenommen bzw. der Zeit-Frequenzbereich berücksichtigt. Darum ist nicht zu erwarten, dass weitere Parameter des Zeit-Frequenzbereichs zu anderen Erkenntnissen oder besseren Ergebnissen führen würden.

6.7 Klassifikationsmethoden

Ein weiterer Schwerpunkt dieser Arbeit war die Betrachtung mehrerer Klassifikationsmethoden und deren Klassifikationsqualität auf Basis der entwickelten Parameter. In den meisten Arbeiten zur Glaukomdiagnostik erfolgte nur die Betrachtung einzelner Klassifikationsmethoden bzw. Klassifikationsergebnisse, die nicht auf elektrophysiologischen Parametern, sondern auf bildgebenden oder perimetrischen Verfahren basieren (Bowd and Goldbaum 2008; Ferreras et al. 2008; Goldbaum et al. 2002; Huang et al. 2007; Huang et al. 2010; Huang and Chen 2005; Wroblewski et al. 2009; Zahlmann et al. 2000). Eine Untersuchung der Kombination von Parametern und Klassifikatoren für selektive SST-basierte Farbkanaluntersuchungen, mit dem Ziel einer objektiven Glaukomdiagnostik bzw. Frühdiagnose, erfolgte bisher nicht. Im Rahmen dieser Arbeit wurden umfangreiche Untersuchungen im Bezug auf die LDA, NBK, KNN, SVM sowie der binäre logistische Regression vorgenommen.

Die bei den Klassifikationen verwendete Bootstrapping-Technik (siehe Kapitel 4.6.3), zur Evaluation der Ergebnisse, war sehr rechenintensiv. Die Test- und Trainingsgruppen wurden wiederholt vermischt und zufällig neue Trainingsgruppen ausgewählt. Durch die ausreichende Wiederholung bot die Methode das Potenzial zur korrekten Schätzung der Fehlerrate (Bowd and Goldbaum 2008). Auf Basis der verwendeten resampling Methoden konnte so eine Reduktion des Klassifikationsfehlers erreicht werden (Bowd and Goldbaum 2008).

Zur Überprüfung der Qualität der Verfahren erfolgte die Klassifikation zufälliger Daten (siehe Bild 5.15). Aus den Ergebnissen (Tabelle 5.7) geht hervor, dass alle Methoden die bei Zufallsdaten zu erwartende Klassifikationsrate von 50,0 % fast exakt erreichten und damit zur Klassifikation geeignet waren. Leichte Abweichungen vom erwarteten Ergebnis waren bei der KNN und der binären logistischen Regression, insbesondere bei der Spezifität, zu verzeichnen. In das Modell der binären logistischen Regression gingen lediglich zwei Merkmale ein. Die Erweiterung auf das zweite Merkmal führte dabei nicht zu einer Verbesserung des Modells. Jedoch sollten mit größeren Merkmalsanzahlen bessere Regressionsmodelle möglich sein. Bei der KNN ist zu erwarten, dass bessere Resultate möglich wären, wenn eine höhere Anzahl an Nachbarn für die Entscheidung herangezogen würde. Dies erschien jedoch im Hinblick auf die relativ geringen Gruppengrößen der realen Daten nicht sinnvoll. Die LDA konnte die zu erwarteten Ergebnisse erzielen, da die bestehende Normalverteilung der Daten für die Methode eine optimale Voraussetzung bildete. Die große Datenmenge und die Unabhängigkeit dieser kamen der NBK zu Gute.

Auf diesen Vorergebnissen aufbauend erfolgte ein Vergleich der Klassifikationsverfahren in Verbindung mit den entwickelten Parametern anhand der Messdaten. Bei der Untersuchung der Farbkänäle waren die Unterschiede zwischen den Klassifikationsverfahren gering (Bild 5.20). Die verwendeten Parameter hatten größere Einflüsse auf die Resultate. Bei der Nutzung einer

Kombination aller Parameter zeigte die binäre logistische Regression im Vergleich zu den anderen Verfahren eine ca. 5 % geringere korrekte Klassifikationsrate. Die Korrelation der verschiedenen Parameter wurde untersucht und Parameter mit hoher Korrelation ausgeschlossen. Es ist jedoch davon auszugehen, dass zwischen den verbleibenden Merkmalen trotzdem noch Zusammenhänge bestanden. Die binäre logistische Regression benötigt eine große Datenmenge nicht korrelierter Merkmale. Das könnte ein Grund für das schlechtere Abschneiden dieses Verfahrens darstellen. SVM und LDA lieferten für alle Parametergruppen, mit im Mittel ca. $88,3 \pm 7,8 \%$ bzw. $88,4 \pm 7,9 \%$, konstant hohe korrekte Klassifikationsraten. Bei der NBK ($87,1 \pm 8,2 \%$) und KNN ($86,9 \pm 10,3 \%$) war eine stärkere Abhängigkeit der Klassifikationsrate von den verwendeten Merkmalen zu erkennen. Die KNN könnte bei der Wahl einer anderen Metrik oder der K-Nachbarn bei einigen Merkmalen wahrscheinlich etwas bessere bzw. vergleichbare Resultate wie die anderen Klassifikationsverfahren erzielen. Jedoch müsste dann für jede Fragestellung eine separate Optimierung erfolgen.

Für die Klassifikation der sGK mittels BK und RGK Parameter ergaben sich hohe korrekte Klassifikationsraten. Die Unterschiede der Klassifikationsergebnisse in Abhängigkeit von den Parametern waren gering. Bei der Nutzung einer Kombination der Merkmale des BK konnten nur Schwankungen von 2,3 % bzw. bei den RGK-Merkmalen von 4,6 % zwischen den Klassifikationsmethoden festgestellt werden. Dabei erreichten alle Klassifikatoren sehr gute Klassifikationsraten von $>93,5 \%$. Das zeigte, dass bei der Nutzung einer Kombination der Merkmale alle Klassifikationsmethoden gut geeignet waren, wobei die SVM und die KNN eine hohe Qualität (Klassifikationsrate $>98 \%$) aufwiesen. Bei dieser Klassifikationsaufgabe erzielten auch bei den einzelnen Parametergruppen die KNN die besten Ergebnisse. Die Kombination aus Metrik und die Zahl der Nachbarn zur Entscheidung konnten den Merkmalsraum zur Charakterisierung der Unterschiede zwischen aP und sGK sehr gut klassifizieren. Am schlechtesten gelang dies mit $88,7 \pm 3,9 \%$ (RGK) bzw. $90,8 \pm 5,4 \%$ (BK) dem NBK. Auch hier konnte eine Unabhängigkeit der Merkmale nicht garantiert werden, was dem Klassifikationsergebnis nicht zuträglich war. Die LDA erreicht ebenfalls mit $90,0 \pm 3,5 \%$ für RGK bzw. $92,9 \pm 4,3 \%$ für BK gute Klassifikationsergebnisse, die jedoch geringer als die der SVM ($92,4 \pm 2,9 \%$ bzw. $95,4 \pm 3,9 \%$) und der KNN ($97,1 \pm 1,4 \%$ bzw. $97,9 \pm 1,6 \%$) waren.

Die Klassifikation der Gruppen aP und GK gestaltete sich für alle Klassifikationsverfahren schwieriger. Auch hier konnte kein Verfahren deutliche Vorteile gegenüber den anderen Klassifikatoren erreichen. Bei der Nutzung einer Kombination aller Merkmale bewegten sich für die BK-Merkmale die korrekten Klassifikationsraten der Verfahren zwischen 67,6 % und 77,7 %. Dabei fielen nur die binäre logistische Regression und der NBK in der Klassifikationsqualität etwas ab. Bei den RGK-Merkmalen traten größere Unterschiede auf. Hier lagen die Klassifikationsraten zwischen 64,6 % und 80,5 %. Im Vergleich der Klassifikatoren über die verschiedenen Parametergruppen fielen die Unterschiede im

Mittel deutlich geringer aus. Die LDA zeigte über alle Parametergruppen mit einer Klassifikationsrate von $69,0 \pm 5,3 \%$ (BK) und $68,1 \pm 4,8 \%$ (RGK) fast identische Ergebnisse wie der NBK mit $69,2 \pm 3,3 \%$ (BK) und $69,4 \pm 5,1 \%$ (RGK) sowie die SVM mit $69,5 \pm 4,8 \%$ (BK) und $68,4 \pm 5,0 \%$ (RGK). Einzig die Ergebnisse der KNN fielen mit $66,5 \pm 4,9 \%$ (BK) und $68,3 \pm 4,4 \%$ (RGK) etwas schlechter aus.

Für die Klassifikation der Farbkanäle sowie der Probanden und Glaukomapatienten zeigten sich zwischen SVM mit und ohne Merkmalsvorauswahl keine deutlichen Unterschiede in der Qualität. Im Falle der Klassifikation von aP und GK sind jedoch größere Unterschieden im Klassifikationsergebnis erkennbar. Hier zeigt sich, dass eine Vorauswahl der verwendeten Merkmale besonders bei schwierigen Klassifikationsaufgaben sinnvoll zu sein scheint. Bei einer Klassifikation besteht stets das Problem, dass eine große Merkmalsanzahl bei kleiner Stichprobengröße kritisch ist. Dies kann zu einer Überanpassung bzw. Instabilität der Klassifikation führen.

Die binäre logistische Regression bot den Vorteil, dass keine Voraussetzungen über die Verteilung der Merkmale galten. Dafür waren jedoch bei dieser Methode große Datenmengen nicht korrelierter Parameter nötig (Bewick et al. 2005).

Bei der LDA hingegen sollten eine Normalverteilung der Daten sowie diskrete und stetige Merkmale vorliegen. Weiterhin fehlten bei dem Verfahren Möglichkeiten zur Signifikanzbestimmung einzelner Variablen und zur Interpretation der Modellergebnisse. Die Vorteile der LDA waren die einfache und schnelle Parameterschätzung und Klassifikation. (Webb 2002)

Einer der größten Nachteile der KNN war, dass der Klassifikator immer alle verfügbaren Daten benötigte, was bei großen Trainingsdatenmengen zu beträchtlichem Aufwand führen kann. Weiterhin musste die Anzahl der entscheidenden Nachbarn möglichst günstig gewählt werden. Dafür war der Algorithmus einfach zu interpretieren und lieferte gute Ergebnisse bei hohen Datenmengen. Auch die mögliche Wahl verschiedener Metriken für unterschiedliche Klassifikationsaufgaben ist von Vorteil (Webb 2002). Jedoch muss dann eine individuelle Untersuchung und Optimierung erfolgen.

Die Verwendung der SVM bot den großen Vorteil beliebiger Trennebenen. Das Verfahren war mit vielen Merkmalen sehr effektiv, da bei der Bildung der Stützvektoren redundante Informationen vernachlässigt wurden. Dabei gilt es trotzdem, das Verhältnis zwischen Merkmalsanzahl und Stichprobengröße zu berücksichtigen. Zudem bot die SVM bei realen Daten eine gute Performance mit geringen Fehlerwahrscheinlichkeiten. Der hohe Aufwand, insbesondere für das Training und die empirische Suche bzw. Wahl geeigneter Kernelfunktionen, bleibt dabei jedoch zu beachten. Zudem muss bei neu hinzukommenden Daten ein erneutes Training erfolgen (Goldbaum et al. 2002; Smola and Scholkopf 2004).

Der NBK setzte die Unabhängigkeit der Merkmale voraus, eine Annahme die fast nie erfüllt wird. Zudem wurden für dieses statistische Verfahren große Datenmengen benötigt, da ein inkrementelles

Lernen stattfindet und somit mit zunehmender Anzahl von Datensätzen die Genauigkeit steigt. Das Verfahren funktionierte trotz Unabhängigkeitsannahme in der praktischen Anwendung sehr gut und war schnell und einfach zu berechnen. Bei hochdimensionalen Problemen sind Bayes-Klassifikatoren allerdings nicht mehr effizient (Webb 2002).

Die gewonnenen Ergebnisse zeigten, dass prinzipiell alle Verfahren für eine Klassifikation gut geeignet waren. Es konnte keine Klassifikationsmethode deutliche Vorteile in der Klassifikationsqualität erreichen. Studien anderer Autoren unter Verwendung der Daten bildgebender Verfahren und perimetrischer Untersuchungen zeigten bei der Verwendung der LDA Klassifikationsraten von 83 - 94 %, AUCs von 0,83 - 0,98 sowie Spezifitäten von 60 - 95 % und Sensitivitäten zwischen 60 % und 98 % (Anton et al. 1997; Bowd et al. 2002; Burgansky-Eliash et al. 2005; Chan et al. 2002; Ferreras et al. 2008; Goldbaum et al. 2002; Huang and Chen 2005). SVM Klassifikationen ergaben AUCs im Bereich von 0,88 - 0,98 und Sensitivitäten von 67 - 98 % bzw. Spezifitäten von 78 - 98 % (Bowd et al. 2002; Burgansky-Eliash et al. 2005; Chan et al. 2002; Goldbaum et al. 2002). KNN und NBK wurden bisher kaum auf Daten von Glaukompatienten angewendet. In Untersuchungen von Fink et al. konnte für die KNN eine Klassifikationsrate von 91 % erzielt werden (Fink et al. 2008). Vermeer et al. (Vermeer et al. 2007) erreichte Fehlerraten von 9,2 - 11,7 %. Eine NBK von Glaukomdaten führte zu einer Klassifikationsrate von 87,0 % (AUC 0,93) mit einer Spezifität von 93,2 % und einer Sensitivität von 76,9 % (Dias et al. 2009). Untersuchungen der Klassifikatoren bei anderen Anwendungen zeigten auch keine entscheidenden Unterschiede zwischen den Verfahren (Block and Henry 2008). Die Ergebnisse der Literatur sind damit vergleichbar zu den im Rahmen dieser Arbeit.

Die SVM ist aufgrund ihrer universellen Anwendbarkeit und der geringen Anforderungen, insbesondere bei hochdimensionalen Merkmalsvektoren, für die Klassifikation der farbkanalselektiven elektrophysiologischen Daten zu bevorzugen. Gleich Schlussfolgerungen ergaben, besonders im Hinblick auf die Generalisierungsfähigkeit, auch Untersuchungen von Bowd (Bowd et al. 2002). Bei den Resultaten in dieser Arbeit sind jedoch die Einschränkungen aufgrund des großen Merkmalsraums sowie der relativ kleinen Populationen für Training und Test zu beachten. Hier besteht die Gefahr, dass es bei der Klassifikation zu Überanpassungen beim maschinellen Lernen kam. Dabei ist die Generalisierung der Verfahren schlecht, was bei unbekannten Daten zu deutlich schlechteren Ergebnissen führen kann. Auch die Nutzung anderer Kernel der SVM (z. B. quadratischer Kernel, polynomialer Kernel, Gaussche radiale Basisfunktionen) könnte zu anderen Klassifikationsergebnissen führen. Eine Untersuchung von Wroblewski et al. (Wroblewski et al. 2009) zeigte beispielsweise, dass neuronale Netze auf Basis gaußscher radialer Basisfunktionen schlechter als die SVM geeignet waren.

Weiterhin sind andere Klassifikationsverfahren wie beispielsweise die Relevance Vector Machine, Mixture of Gaussians Neural Network, Fuzzy-Logik und Multilayer Perceptron Neural Networks)

bekannt (Bishop and Tipping 2000; Moghaddam and Pentland 1997; Rosenblatt 1958; Tipping 2001; Zadeh 1973). Diese wurden bereits zur Klassifikation von Glaukomerkrankungen genutzt. Dabei wurden allerdings ebenfalls nur Parameter von bildgebenden Verfahren oder Gesichtsfeldkarten ausgewertet. Untersuchungen mit einem Neuro-Fuzzy-Inferenz-System ergaben bei der Detektion von Glaukomerkrankungen korrekte Klassifikationsraten von 85,6 %, eine AUC von 0,93 sowie eine Sensitivität von 80,0 % und eine Spezifität von 90,0 % (Huang et al. 2007). Mittels Multilayer Perceptron Netzwerk wurden AUCs von 0,82 - 0,94 sowie Sensitivitäten von 51 - 90 % und Spezifitäten von 78 - 90 % erreicht (Bowd et al. 2002; Goldbaum et al. 2002; Huang and Chen 2005). Brigatti et al. (Brigatti et al. 1996) und Chan et al. (Chan et al. 2002) erzielten in ihren Untersuchungen Klassifikationsraten von 80 - 88 % (Sensitivität: 84 - 90 %, Spezifität: 56 - 86 %). Das Multilayer Perceptron Netzwerk ist zudem der KNN sehr ähnlich, sodass vergleichbare Ergebnisse wie in der Arbeit zu erwarten sind. Die Relevance Vector Machine und Subspace Mixture of Gaussians lieferten AUCs zwischen 0,75 und 0,92 mit Sensitivitäten von 44 - 79 % bei einer Spezifität von 90 % (Bowd et al. 2008; Chan et al. 2002; Goldbaum et al. 2002). Mit diesen Verfahren konnten also keine besseren Klassifikationsergebnisse als mit den in dieser Arbeit genutzten Methoden erzielt werden. Prinzipiell ist die Anwendung anderer Klassifikationsverfahren (z. B. andere Bayes Klassifikatoren, verschiedene neuronale Netze, Klassifikationsbäume) denkbar. Es ist jedoch auf Basis der vorhandenen relativ geringen Datenmengen nicht zu erwarten, dass damit deutlich bessere Resultate als in dieser Arbeit zu erreichen sind.

6.8 *Untersuchte Farbkanäle*

Auf Grundlage der vorgestellten, entwickelten Methodik zur gezielten Reizung der Farbkanäle konnte unter Betrachtung der VEP eine objektive Beschreibung eines Teils des Farbsehnsinns und Beurteilung der Funktion von Sehsinneszelltypen sowie der wellenlängenspezifischen Sehpfade und deren Eigenschaften erfolgen. Im Vergleich der GA-Antwortsignale der beiden gereizten Farbkanäle (Bild 5.17) sind deutliche Unterschiede, wie die größere Amplitude, die größere Fläche unter dem VEP sowie der steilere Anstieg des RGK zu erkennen. Die N1 und P1 Latenz des RGK war gegenüber dem BK deutlich geringer. Dies lässt auf eine schnellere Verarbeitung des RGK schließen, welche z. B. auch Rabin et al. und Porciatti et al. festgestellt haben (Porciatti and Sartucci 1999; Rabin et al. 1994). Die Standardabweichungen der GA spiegeln die große Variabilität der in die Mittelung eingegangenen VEP wieder. Diese sind neben den individuell verschiedenen Reizantwortsignalen auch auf die bekannten, grundsätzlich hohen Variabilitäten von EEG-Untersuchungen und die hohen Variabilitäten von Reizantwortsignalen auf Blitzreizen zurückzuführen.

Wie schon anhand der GA-Kurvenverläufe (Bild 5.17) zu sehen, zeigten auch die extrahierten morphologischen VEP-Parameter signifikante Unterschiede ($p < 0,001$) zwischen den beiden

gereizten Farbkanälen (Tabelle 5.2). Die höheren Werte für p2p, Anstieg und Fläche des RGK repräsentierten ein deutlich stärkeres Antwortsignal bei der Reizung der L/M-Zapfen. Zwischen BK und RGK ergaben sich Latenzunterschiede von im Mittel 15 - 33 ms. Andere Autoren haben ebenfalls Differenzen zwischen Farbkanälen festgestellt, wobei in der Literatur hauptsächlich Latenzen und Amplituden der VEP untersucht und analysiert wurden. Bereits bei Kleinkindern traten Latenzunterschiede zwischen den Farbkanälen auf (Crognale et al. 1998). Rabin et al. stellten bei Erwachsenen mittels Blau auf Gelb Stimulationen eine Differenz von 25 - 30 ms fest (Rabin et al. 1994). Robson und Kulikowski fanden bei Blau auf Gelb Stimulationen Latenzunterschiede von 13 ms zwischen den Farbkanälen (Robson and Kulikowski 1998). Von Porciatti et al. wurden bei VEP Untersuchungen bei BK und RGK vergleichbare Kurvenformen gefunden, die sich ebenfalls durch größere Amplituden und kürzere Latenzen der RGK unterschieden (Porciatti and Sartucci 1999). Reaktionszeitunterschiede bei Farbkanaluntersuchungen wurden z. B. von McKeefry et al. auf das visuelle Verarbeitungssystem zurückgeführt (McKeefry et al. 2003). Die Verarbeitung und Weiterleitung der farbselektiven Reize bis hin zum visuellen Kortex erfolgt in unterschiedlichen Systemen (Parvozelluläres System: Rot-Grün Information, Koniozelluläres System: Blau-Gelb Information) (Gegenfurtner 2003; Gupta et al. 2006; Hendry and Reid 2000), was wahrscheinlich Unterschiede in der weiteren Signalverarbeitung zur Folge hat (Chatterjee and Callaway 2003; Dacey 1999; Sumner et al. 2008; Szmajda et al. 2008). Die Latenzunterschiede der selektiv gereizten Farbkanäle aus den eigenen Untersuchungen standen in Übereinstimmung mit den physiologischen Eigenschaften der farbgegensätzlichen Neuronen und der Verarbeitung in den parvo- bzw. koniozellulären visuellen Pfaden (Porciatti and Sartucci 1999). Mögliche Gründe für die Latenzunterschiede ließen sich schon in sehr frühen Verarbeitungsstufen des visuellen Systems feststellen. ERG-Studien zeigen, dass sich die Reizantwortsignale der verschiedenen Farbkanäle bereits in den ersten Verarbeitungsschritten auf der Retina in Latenz und Amplitude unterscheiden (Gouras and Mackay 1990; Sawusch et al. 1987). Dabei war zu beachten, dass die Latenz auch von Leuchtdichteunterschieden der Stimuli und dem jeweiligen Aktivierungskontrast abhängig ist. Die für diese Arbeit verwendeten Stimulationsequenzen wurden für einen hohen ($\geq 90\%$), nahezu gleichen Zapfenkontrast optimiert (siehe Kapitel 4.2 bzw. Gleichung (4.2)). Andererseits existierte ein ungewollter Helligkeitskontrast, da die RGK-Stimulation im Gegensatz zur BK-Stimulation nicht äquiluminant war. Dies könnte zu zusätzlichen Latenzunterschieden führen. Trotzdem wurde auf den gleichen Zapfenkontrast Wert gelegt, da aufgrund von Zapfenkontrasten deutlich größere Latenzunterschiede entstehen, als aufgrund von Helligkeitskontrasten (Porciatti and Sartucci 1999). Eine kleine zusätzliche Latenzverkürzung der RGK-Antwort wäre so zu erklären (Porciatti and Sartucci 1999; Switkes and Crognale 1999), jedoch nicht der gesamte Latenzunterschied. Weiterhin bot der

hohe Zapfenkontrast den Vorteil, dass dieser interindividuelle Unterschiede in der Morphologie der VEP reduziert und somit dem Nachteil der Blitzstimulation entgegen wirkt.

Zudem wurden die Unterschiede zwischen den Farbkanälen anhand der weiteren entwickelten Parameter untersucht. Die Merkmale, welche signifikante Unterschiede aufwiesen (MANOVA, $p < 0,05$) sind in Tabelle 5.4 zusammengefasst und untermauerten die Unterschiede der Farbverarbeitungskanäle.

Anhand der entwickelten Parameter erfolgte mit den verschiedenen vorgestellten Klassifikationsmethoden eine Untersuchung auf die Trennbarkeit der stimulierten Farbkanäle. Ziel war es, die einzelnen Farbkanäle auf Basis der aufgezeichneten VEP bzw. deren Merkmale zu klassifizieren. Dies gelang im Ergebnis sehr gut. Zwischen den verschiedenen Klassifikationsverfahren waren dabei keine deutlichen Unterschiede zu verzeichnen, wobei es in Abhängigkeit von den genutzten Parametern Differenzen in der Klassifikationsqualität gab (Tabelle 5.8, Bild 5.20). Mit den bereits zuvor diskutierten morphologischen Parameter des Zeitbereichs konnten die Farbkanäle mit den verschiedenen Klassifikationsverfahren, mit Klassifikationsraten von 80,1 - 81,5 % (AUC= 0,80 - 0,86; Sensitivität = 73,8 - 78,2 %; Spezifität = 82,1 - 87,5 %) korrekt klassifiziert werden. Mit den verschiedenen Parametergruppen wurden Klassifikationsraten von 69,1 - 99,3 % (AUC= 0,69 - 1,00; Sensitivität = 68,1 - 97,6 %; Spezifität = 74,7 - 99,6 %) erzielt. Diese guten Ergebnisse waren unter Verwendung einer Kombination der verschiedenen Parameter auf Klassifikationsraten von 99,0 - 99,9 % zu steigern (AUC= 0,99 - 1,00; Sensitivität = 98,4 - 100,0 %; Spezifität = 99,4 - 100,0 %).

Damit konnte gezeigt werden, dass die Unterschiede zwischen den Reizantwortsignalen bei farbkanalselektiver Stimulation im VEP erkennbar und für Klassifikationszwecke nutzbar waren. Eine objektive Untersuchung und Charakterisierung der Eigenschaften einzelner Farbkanäle ist somit möglich. Weiterhin sind damit andere diagnostische Anwendungen, wie beispielsweise objektive Farbsehtests, denkbar. Unklar blieb jedoch, inwiefern sich weitere, begleitende Erkrankungen des visuellen Systems auf die Ergebnisse und Genauigkeiten auswirken. Dahingehend sollten weitere Untersuchungen vorgenommen werden. Generell ist es jedoch anhand der gezielten Untersuchungen einzelner Farbkanäle möglich, auf Erkrankungen zu schließen. Dieser Ansatz wurde bereits zur Diagnose von Multipler Sklerose, Diabetes Mellitus, diabetischer Retinopathie und Retinitis Pigmentosa angewendet (Kelly et al. 2003; Mortlock et al. 2005; Sartucci et al. 2001; Swanson et al. 1993). Der diagnostische Wert im Bezug auf Erkrankungen wie Parkinson oder das Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndrom wird ebenso untersucht (Barbato et al. 1994; Tannock et al. 2006).

Bei Untersuchungen im Bezug auf Glaukomerkrankungen zeigten sich unterschiedliche Vulnerabilitäten der Farbkanäle. Bei der Klassifikation von sGK Patienten ergaben sich anhand der

BK-Daten bis zu 10 % (im Mittel ca. 3 %) höhere, korrekte Klassifikationsraten bzw. bessere Klassifikationsergebnisse (vgl. Bild 5.26 bzw. Tabelle 5.9 und Tabelle 5.10) als anhand des RGK. Daraus folgt, dass sich das Glaukom besser anhand des BK diagnostizieren lässt, was auch in einer eigenen Veröffentlichung gezeigt wurde (Bessler et al. 2010). In der Literatur existieren verschiedene Veröffentlichungen, in welchen ebenfalls das Glaukom speziell anhand des BK diagnostiziert bzw. der BK zur Glaukomdiagnostik bevorzugt wurde (Aldebasi et al. 2003; Bessler et al. 2005; Drasdo et al. 2001; Horn et al. 2002; Johnson et al. 1993).

Der Grund für eine höhere Vulnerabilität des BK bei Glaukom konnte noch nicht eindeutig geklärt werden. Es existieren verschiedene Theorien. Einerseits wird davon ausgegangen, dass S-Zapfen und deren neuronale Verbindungen nur einen geringen Beitrag am gesamten visuellen System von 5-10 % der Ganglienzellen liefern (Sample et al. 1986). Auch auf Zapfenebenen stellen die S-Zapfen entsprechend der Exzentrizität mit einem Anteil von 4,2-7,6 % eine Minderheit dar (Curcio et al. 1991). Die S-Zapfen haben höher permeable Membranen, höhere metabolische Anforderungen und sind somit sensibler gegen Hypoxie und Ischämie (Greenstein et al. 1989; Yamamoto et al. 1996). Zudem besitzt der blaue visuelle Pfad einen geringen Antwortbereich im Vergleich zu den L/M-Pfaden. Bei gleicher Schädigung könnte so die psychophysiologisch bestimmten Werte eine größere relative Schädigung zeigen (Greenstein et al. 1989; Sample et al. 1986). Johnson diskutiert, ob die selektive Schädigung aufgrund der spärlichen Verteilung der S-Zapfen auftritt und somit ein Phänomen aufgrund der Abtastung darstellt (Johnson 1994). Es existieren jedoch auch Hinweise, dass keine selektive Schädigung des blauen Farbkanals auftritt (Henson et al. 1999; Johnson 1994).

Bei Patienten im frühen Glaukomstadium konnten die Klassifikationsunterschiede aufgrund der Farbkanäle nicht beobachtet werden (siehe Bild 5.30 bzw. Tabelle 5.12 und Tabelle 5.13), da die Ergebnisse beider Farbkanäle ähnlich waren. Die Merkmale auf Basis der Komponentenzerlegung ergaben für die GK-Klassifikationsqualität ebenfalls keine deutlichen Unterschiede zwischen den Farbkanälen. Die morphologischen Zeit- und Signalparameter zeigten allerdings bessere Resultate für den BK. Zusätzlich war noch eine deutliche Abhängigkeit vom Klassifikator und Parametersatz zu beobachten. Dabei ist zu beachten, dass die Unterschiede der Antwortsignale zwischen GK und aP in diesem Falle nicht so groß waren, was die Interpretation der Ergebnisse schwieriger machte bzw. deren Belastbarkeit einschränkte. Weiterhin ist denkbar, dass durch die Varianz der Reizantwortsignale, insbesondere im Bezug auf den unterschiedlichen Fortschritt der Erkrankungen, Unterschiede der Farbkanäle nicht zur Geltung kamen.

Generell lässt sich schlussfolgern, dass Unterschiede zwischen den Farbkanälen existierten. Es war möglich die Eigenschaften der Farbkanäle objektiv zu untersuchen, zu charakterisieren und nachzuweisen. Der diagnostische Nutzen der einzelnen Farbkanäle ist weiter im Bezug auf verschiedene Erkrankungen zu prüfen.

6.9 *Untersuchte Studien*

In dieser Arbeit konnte durch die Auswertung des VEP eine objektive Untersuchung der visuellen Pfade von der Retina bis zum visuellen Kortex erfolgen. Aus den Ergebnissen geht hervor, dass signifikante Unterschiede zwischen den Reizantwortsignalen der Glaukompatienten im Vergleich zu altersangepassten Probanden (Bild 5.21) bestanden. Diese waren insbesondere im BK ausgeprägt. Anhand der entwickelten Parameter konnten die Unterschiede parametrisiert und damit zur Klassifikation der verschiedenen Gruppen genutzt werden. Entsprechend der einzelnen Klassifikationsszenarien ergaben sich dabei unterschiedliche signifikante Merkmale (siehe Tabelle 5.3, Tabelle 5.5, Tabelle 5.6).

Für GK und aP wurden im BK Latenzunterschiede der N1 Latenz von 3 ms und der P1 Latenz von 11 ms gefunden. Die BK-Antwort wies damit, vor allem bei der P1 Latenz gegenüber der RGK ($\Delta_{N1} = 2$ ms, $\Delta_{P1} = 3$ ms), deutliche Unterschiede zwischen beiden Gruppen auf. Ein Latenzunterschied der BK zwischen Probanden und Glaukompatienten wurde auch von anderen Autoren beobachtet. Bei Blau auf Gelb Stimulation fanden Horn et al. zwischen einer Glaukomgruppe und einer Kontrollgruppe Unterschiede von 7 - 19 ms (Horn et al. 2002) und Rodarte et al. Unterschiede von ca. 3 - 6 ms (Rodarte et al. 2006). Die Latenzen der RGK unterschieden sich zwischen den beiden Gruppen jedoch kaum, was auf vorrangigen Einfluss von Glaukomerkrankungen auf die BK schließen ließ.

Neben den Latenzunterschieden waren besonders bei Patienten mit schwerem Glaukomschaden deutliche Veränderungen in der Konfiguration, insbesondere des BK, bis hin zum Ausbleiben der Antwort sichtbar. Die Veränderungen in der Konfiguration des BK und RGK mit fortschreitendem Glaukomschaden sind anhand Bild 5.21 zu erkennen. Die Verringerung des Antwortsignals sowie die Verschiebung der Latenz des GA-Antwortsignals der Patienten mit Glaukom (Bild 5.21 mittig) gegenüber des GA-Antwortsignals der aP (Bild 5.21 oben) ist deutlich zu sehen. Bei weiter fortschreitendem, schwerem Glaukomschaden ist im GA (Bild 5.21 unten) kein ausgeprägtes VEP mehr vorhanden. Eine Progression der Erkrankung war also in der objektiven elektrophysiologischen Untersuchung zu erkennen. Deutliche Veränderungen in der Konfiguration bzw. Form der VEP zwischen einer Kontrollgruppe und einer Glaukomgruppe konnten ebenfalls von Aldebasi et al. bei HFP Stimulation festgestellt werden (Aldebasi et al. 2003). Auch Horn et al. (Horn et al. 2002) fanden bei Blau auf Gelb Stimulation eine Latenzzeitvergrößerung der VEP des BK bei einer Progression des Glaukoms. Dies stützt die These, dass sich bei einer Progression des Glaukoms, Veränderungen in den farbkanaalselektiven Reizantwortsignalen zeigen sowie dass diese im BK stärker zum Tragen kommen. Damit wäre der BK sensitiver bei der Früherkennung von Glaukomerkrankungen. Diese Annahme wird von einigen Studien unterstützt (Aldebasi et al. 2003; Arvind et al. 2009; Horn et al. 2002; Klistorner et al. 2007). Möglich Gründe für die höhere Vulnerabilität des BK werden in Kapitel 6.8 erörtert.

Die Veränderungen der VEP bei sGK sind für die individuellen Antwortsignale in Bild 5.22 dargestellt. Die starke Deformation bzw. das Ausbleiben von Antwortsignalen war deutlich zu erkennen. Eine Parametrisierung mit den morphologischen Parametern des Zeitbereichs konnte so nicht sinnvoll vorgenommen werden, sodass diese Signale nicht in die Latenzanalyse eingeflossen sind. Eine Parametrisierung und Analyse dieser VEP erfolgte jedoch mit den weiteren entwickelten Parametrisierungsverfahren. Die BK und RGK Antwortsignale in Bild 5.22 zeigten, dass bei fortgeschrittenem Glaukom die Verarbeitung im visuellen System geschädigt wird. Veränderungen in der Konfiguration der BK zeigten sich bei 9 von 10 Datensätzen (Bild 5.22 A). Ein Datensatz eines Auges wies ein VEP auf, welches am zweiten Auge dieses Patienten nicht festgestellt werden konnte. Diese Restantwort im Vergleich zum anderen Auge (keine VEP) könnte mit einem unterschiedlichen Fortschritt der Erkrankung zwischen beiden Augen erklärt werden. Im RGK waren noch einige Restantworten zu verzeichnen. Deren Anzahl und Ausprägung waren größer und deutlicher als im BK. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass beide Farbkanäle unterschiedlich sensitiv bezüglich des Glaukoms sind bzw. unterschiedliche diagnostische Information für verschiedene Erkrankungen enthalten könnten. Diese Vermutung findet sich auch in der Literatur (Crognale et al. 1993; Crognale 2002; Dejong et al. 1990; Drance et al. 1981; Drasdo et al. 2001; Gupta et al. 2006; Holopigian et al. 2000; Johnson et al. 1993; Maeda et al. 1999; Rodarte et al. 2006).

Ausgehend von den Erkenntnissen der morphologischen Parameter des Zeitbereichs bzw. der Form der VEP in den verschiedenen Erkrankungsstadien erfolgte die automatische Parametrisierung und die Klassifikation der Daten. Damit sollte überprüft werden, inwiefern die farbkanalselektiven VEP für diagnostische Zwecke bzw. eine automatische Erkennung genutzt werden kann.

Aus Tabelle 5.9 und Tabelle 5.10 bzw. Bild 5.24 und Bild 5.25 geht hervor, dass eine Klassifikation der sGK im Vergleich zu den aP sehr gut gelang. Alle Parametersätze und Klassifikationsverfahren zeigten sehr gute Klassifikationsraten zwischen 82,3 % und 100,0 % ($\mu = 95,0 \pm 4,6$ %) mit AUCs zwischen 0,88 und 1,00 ($\mu = 0,97 \pm 0,03$), Sensitivitäten von 75,5 - 100,0 % ($\mu = 92,1 \pm 6,7$ %) und Spezifitäten von 78,7 - 100,0 % ($\mu = 97,6 \pm 4,8$ %) für den BK. Für die RGK Daten konnten mit Klassifikationsraten zwischen 83,1 % und 98,7 % ($\mu = 92,8 \pm 4,4$ %) mit AUCs zwischen 0,88 und 0,99 ($\mu = 0,95 \pm 0,03$), Sensitivitäten von 78,4 - 97,5 % ($\mu = 89,2 \pm 5,2$ %) und Spezifitäten von 78,0 - 100,0 % ($\mu = 95,8 \pm 5,3$ %) ebenfalls gute, allerdings etwas geringere Resultate als die des BK, erzielt werden. Dies stützt die zuvor getroffene und diskutierte These der besseren Eignung des BK zur Glaukomdiagnostik.

Mit der Nutzung einer Kombination von BK- und RGK-Merkmalen zur Klassifikation wäre durch die Vergrößerung des Merkmalsraums eine Verbesserung der Ergebnisse denkbar. Es ergaben sich jedoch durch die Verwendung des größeren Merkmalsatzes bei der Klassifikation von aP und sGK keine deutlichen Vorteile gegenüber der separaten Nutzung von BK- und RGK-Merkmalen. Tabelle

5.11 zeigt die Ergebnisse. Die Klassifikationsraten lagen je nach Klassifikator zwischen 93,7 % und 99,1 % ($\mu = 95,7 \pm 2,4$ %), mit Sensitivitäten von 90,3 - 98,3 % ($\mu = 93,6 \pm 3,7$ %), Spezifitäten von 94,8 - 99,9 % ($\mu = 97,8 \pm 2,6$ %) und AUCs von 0,94 - 0,99 ($\mu = 0,98 \pm 0,02$) und waren so vergleichbar zu den Ergebnissen auf Basis der RGK-Merkmale und etwas schlechter als die auf Basis der BK-Merkmale. Es ist anzunehmen, dass die hohe Merkmalsanzahl im Vergleich zu den relativ geringen Datenmengen hier einen großen Einfluss hat.

Die Klassifikation der GK-Gruppe im Vergleich zu den aP lieferte insgesamt deutlich schlechtere Ergebnisse (Tabelle 5.12, Tabelle 5.13 bzw. Bild 5.28, Bild 5.29). Weiterhin waren die Unterschiede in der Klassifikationsqualität zwischen BK und RGK eindeutig geringer. Auf Basis des BK wurden hier Klassifikationsraten zwischen 58,8 % und 81,8 % ($\mu = 69,4 \pm 4,9$ %) mit AUCs zwischen 0,59 und 0,86 ($\mu = 0,71 \pm 0,07$), Sensitivitäten von 57,4 - 95,2 % ($\mu = 74,1 \pm 8,7$ %) und Spezifitäten von 43,3 - 77,3 % ($\mu = 63,8 \pm 8,9$ %) erreicht. Mittels der RGK konnten Klassifikationsraten zwischen 59,6 % und 80,5 % ($\mu = 69,3 \pm 5,1$ %) mit AUCs zwischen 0,59 und 0,86 ($\mu = 0,71 \pm 0,06$), Sensitivitäten von 54,4 - 88,2 % ($\mu = 76,2 \pm 8,9$ %) und Spezifitäten von 41,7 - 76,6 % ($\mu = 61,4 \pm 8,2$ %) erzielt werden. Dabei war quasi kein Unterschied zwischen den BK- und RGK-Ergebnissen zu erkennen.

Bei der Verwendung der Kombination von BK- und RGK-Merkmalen zur Klassifikation von aP und GK wurden Klassifikationsraten von 75,4 - 79,6 % ($\mu = 77,2 \pm 1,9$ %), Sensitivitäten von 83,3 - 88,4 % ($\mu = 86,2 \pm 3,1$ %), Spezifitäten von 63,8 - 69,2 % ($\mu = 66,4 \pm 2,2$ %) und AUCs von 0,75 - 0,82 ($\mu = 0,79 \pm 0,03$) erzielt (Tabelle 5.14). Diese Ergebnisse lagen somit ebenfalls im gleichen Bereich wie die Ergebnisse bei separater Verwendung der BK-Merkmale oder RGK-Merkmale. Auch hier ist die hohe Merkmalsanzahl zu beachten, wobei die untersuchte Population größer ist. Durch die Optimierung der Merkmalsanzahl können offensichtlich in allen Fällen ähnlich gute Merkmale gefunden und so vergleichbare Klassifikationsergebnisse erzielt werden. Eine mögliche, zu erwartende Verbesserung der Ergebnisse durch die Kombination konnte nicht festgestellt werden.

Es zeigte sich, dass insgesamt gute Klassifikationsergebnisse bei der Erkennung von Glaukomerkrankungen erzielt werden konnten. Die Klassifikation der GK war deutlich schwieriger, da in dieser Gruppe verschiedene frühe Glaukomstadien (keine absoluten Skotome aber erhöhter, medikamentös normalisierter intraokularer Druck) zusammengefasst waren. Eine sichere Diagnose dieser Stadien ist auch mit den Standardtechniken schwierig bzw. nicht eindeutig. Eine Verlaufsbeobachtung des Fortschritts der Erkrankung ohne Behandlung, welche die Klassifikationsergebnisse bestätigen könnte, war natürlich nicht möglich.

Es existieren derzeit wenige Untersuchungen zur Glaukomdiagnostik mittels VEP bzw. unter Anwendung farbkanaalselektiver Stimulation, insbesondere der SST. Im Ergebnis sind die erzielten Resultate dieser Arbeit vergleichbar bzw. etwas besser als die aus der Literatur bekannten

Klassifikationsergebnisse auf Basis anderer Verfahren zur Glaukomdiagnostik. VEP Untersuchungen des Blaukanals zeigten bei Korth et al. eine Sensitivität von 75 % und Spezifität von 94 % bei der Erkennung von Glaukompatienten (Korth et al. 1994). Aldebasi et al. erreichten eine Sensitivität von 93 % und Spezifität von 60 % (Aldebasi et al. 2003). Bei farbkanalselektiven Blau auf Gelb Untersuchungen mittels VEP konnten Klistorner et al. Vorteile gegenüber der Standard Schwarz-Weiß-Stimulation feststellen. Es wurden dabei 100 % (Blau auf Gelb) bzw. 92,2 % (Schwarz Weiß) der Glaukompatienten bei einer Spezifität von 95,0 % erkannt (Klistorner et al. 2007). Arvind et al. stellten bei präperimetrischen Glaukomfällen in 46,7 % der Fälle Veränderungen im multifokalen Blau auf Gelb VEP fest (Arvind et al. 2009). Dies zeigte, dass sich die frühzeitige Erkennung des Glaukoms, welche der Klassifikation der GK Gruppe in dieser Arbeit entsprechen würde, schwierig gestaltet.

Elektrophysiologische Untersuchungen zur Glaukomdiagnostik mittels ERG-Parametern führten zu ähnlichen Klassifikationsergebnissen. Bei Patienten mit okularer Hypertension ergaben sich AUCs von 0,55 - 0,71 und bei Patienten mit primärem Offenwinkelglaukom AUCs von 0,56 - 0,79 (North et al. 2010). Die Analyse der ERG-Parameter einzelner Farbkanäle zeigte dabei für Patienten mit okularer Hypertension AUCs von 0,58 - 0,71 (RGK) und 0,55 - 0,77 (BK). Für die Patienten mit primärem Offenwinkelglaukom ergaben sich AUCs von 0,63 - 0,74 (RGK) und 0,56 - 0,61 (BK) (Aldebasi et al. 2004; North et al. 2010). Für ERG-Untersuchungen des BK wurden von Aldebasi et al. AUCs von 0,61 - 0,66 (Normaldruckglaukom) sowie 0,65 - 0,81 (primäres Offenwinkelglaukom) und für ERGs des RGK AUCs von 0,65 - 0,70 (Normaldruckglaukom) sowie 0,70 - 0,73 (primäres Offenwinkelglaukom) festgestellt (Aldebasi et al. 2004). Mit Muster-ERG Untersuchungen erzielten Bach et al. bei okularer Hypertension AUCs von 0,62 - 0,78 bei Sensitivitäten von 60,0 - 80,0 % und Spezifitäten von 71 - 80 % (Bach et al. 2006). Drasdo et al. erzielten mit dem ERG bei Klassifikationen von Glaukompatienten auf Basis des BK AUCs zwischen 0,69 - 0,86 (Sensitivität 89 %, Spezifität 74 %) und auf Basis des RGK AUCs zwischen 0,68 - 0,73 (Drasdo et al. 2001). Untersuchungen von Aldebasi et al. mittels pERG ergaben für verschiedene Erkrankungsformen (okulare Hypertension, Normaldruckglaukom, primäres Offenwinkelglaukom) AUC von 0,7 - 0,82, 0,67 - 0,83 bzw. 0,70 - 0,80 (Aldebasi et al. 2004).

Am häufigsten wurden bisher perimetrische oder bildgebende Verfahren zur Glaukomdiagnostik verwendet. Die Klassifikationsergebnisse der verschiedenen Autoren sind auch hier stark abhängig von der untersuchten Population. Untersuchungen von North et al. (North et al. 2010) zeigten für Patienten mit okularer Hypertension für Parameter der bildgebenden Verfahren Klassifikationsergebnisse von AUC = 0,62 - 0,65 (optische Kohärenztomografie) bzw. AUC von 0,46 - 0,65 (Heidelberg Retina Tomograph). Für Patienten mit primärem Offenwinkelglaukom ergaben sich bei der Klassifikation AUCs von 0,55 - 0,89 bzw. 0,73 - 0,78 (North et al. 2010). Eine Auswertung und Klassifikation von Patienten mit okularer Hypertension anhand von Parametern der optischen Kohärenztomografie wurden auch von Ferreras et al. durchgeführt. Die Klassifikationsergebnisse

lieferten AUCs zwischen 0,53 - 0,92 mit Sensitivitäten von 26,5 - 85,8 % und Spezifitäten von 51,4 - 93,6 % (Ferrerias et al. 2008). Die Nutzung des Neuro-Fuzzy-Inferenz-Systems mit Daten der optischen Kohärenztomografie ergaben bei der Detektion von Glaukomerkrankungen AUCs von 0,82 - 0,99 sowie Sensitivitäten von 51 - 99 % bei Spezifitäten von 90 % sowie eine korrekte Klassifikationsrate von 85,6 % (Huang et al. 2007; Huang and Chen 2005). Burgansky-Eliash et al. erzielten bei Klassifikationen mit Daten basierend auf der optischen Kohärenztomografie Klassifikationsraten zwischen 74,2 % und 96,6 % mit AUCs von 0,84 - 0,98 und Sensitivitäten von 46,8 - 92,5 % bei einer Spezifität von 95 % (Burgansky-Eliash et al. 2005). Von Bowd et al. wurden zur Erkennung und Klassifikation des Glaukoms Daten eines konfokalen Laserscanner Ophthalmoskops verwendet. Dabei wurden AUCs zwischen 0,85 - 0,97 und Sensitivitäten zwischen 64 % und 91 % bei einer Spezifität von 90 % erreicht (Bowd et al. 2002). Bei der Klassifikation mittels Perimetriedaten und mit Daten basierend auf der optischen Kohärenztomografie konnten AUCs von 0,68 - 0,87 und Sensitivitäten zwischen 30,0 % und 68 % bei einer Spezifität von 90,0 % erzielt werden (Bowd et al. 2008). Maeda et al. konnten bei perimetrischen Blau auf Gelb Untersuchungen eine Sensitivität von 88 % und Spezifität von 92 % feststellen (Maeda et al. 1999).

Der Vergleich mit der Literatur zeigt, dass die im Rahmen der Arbeit erreichten Ergebnisse als gut einzuschätzen sind und eine Klassifikation und Diagnose von Glaukompatienten ermöglichen. Insbesondere die Erkennung der sGK Gruppe gelang erfolgreich. Die Klassifikationsergebnisse der GK Gruppe waren in Anbetracht der diskutierten Probleme gut. Das Hauptproblem der Arbeit bleibt jedoch die Parameterentwicklung, Klassifikation und Evaluation an nur einer, relativ kleinen Population. Die ermittelten Diskriminanzfunktionen bzw. Klassifikationsvektoren könnten für weitere Klassifikationsaufgaben und Diagnosen neuer Patientendaten genutzt werden. Ein erneutes Training wäre nicht notwendig. Um die diagnostische Relevanz zu erhöhen und die Aussagekraft der Ergebnisse zu validieren, sollte jedoch eine Überprüfung anhand einer großen, unabhängigen Gruppe erfolgen. Auch die Analyse großer Gruppen unterschiedlicher, definierter Glaukomstadien wäre sinnvoll, um die Sensitivität und Aussagekraft der vorgestellten Methoden zu überprüfen.

7 Zusammenfassung und Ausblick

In Rahmen dieser Arbeit wurde ein methodisches Konzept bzw. eine Verfahren zur objektiven Diagnostik der einzelnen Farbkanäle des visuellen Systems sowie zur objektiven, frühzeitigen Diagnostik von Glaukomerkrankungen vorgestellt und umgesetzt.

Es erfolgte eine selektive Reizung einzelner Farbkanäle des menschlichen visuellen Systems mittels einer neuartigen, adaptierbaren, modellbasierten Stimulationstechnik auf Basis der SST. Die daraus gewonnenen, kognitiven Reizantwortsignale wurden mit automatischen Analysealgorithmen vorverarbeitet, parametrisiert und analysiert. Damit konnte eine Möglichkeit zur objektiven, umfassenden Untersuchung der Gesamtverarbeitung des visuellen Systems von der Retina bis hin zum visuellen Kortex geschaffen werden. Die Charakterisierung einzelner Farbkanäle, deren Unterschiede sowie die Untersuchung der unterschiedlichen Vulnerabilitäten der Farbkanäle waren so möglich. Weiter wurde eine objektive Klassifikation auf Basis elektrophysiologischer Daten durchgeführt und eine Untersuchung des diagnostischen Potenzials der Methode für Glaukomerkrankungen anhand einer relativ großen Anzahl von Probanden und Patienten vorgenommen.

Die auf Basis des verwendeten modellbasierten Stimulationsansatzes gewonnenen VEP wurden zur Erhöhung des geringen SNR umfangreich vorverarbeitet. Es erfolgte eine Untersuchung und Auswahl potenziell geeigneter Methoden. Mit den umgesetzten Verfahren konnte eine ausreichende Verbesserung des SNR erreicht werden, sodass eine weitere Analyse, Auswertung und Parametrisierung der VEP möglich war.

Die vorverarbeiteten Signale wurden umfassend mit verschiedenen Ansätzen parametrisiert. Dabei kamen neben klassischen, morphologischen Parameter des Zeitbereichs wie Latenz und Amplitude auch neu entwickelte Parameter auf Basis von Komponentenzerlegungsverfahren, Fitting, Signalenergie, Signalvergleich bzw. statistischen Methoden zum Einsatz. Die Parametersätze wurden auf ihre Aussagekraft zur Darstellung der Unterschiede der Signale bei verschiedenen Fragestellungen statistisch überprüft. Mit der verwendeten MDS war eine Darstellung der Trennfähigkeit der Merkmalsätze möglich. Es zeigte sich, dass sich für die meisten Fragestellungen eine Kombination verschiedener Merkmale besonders gut eignete. Jedoch konnten auch anhand der einzelnen Parametersätze signifikante Signalunterschiede gut dargestellt werden. Verfahren zur Merkmalsreduktion und Reduktion der Kollinearität von Parametersätzen wurden, als Voraussetzung zum Erreichen guter Klassifikationsergebnisse, bei der Merkmalsauswahl angewandt.

Die parametrisierten Reizantwortsignale wurden u. a. dazu genutzt, um Einflussfaktoren wie Alter, Stimulationsreihenfolge oder Einflüsse durch Stimulationsparameter zu prüfen und zu bewerten.

Intraokularvergleich und Stimulationsreihenfolge hatten keinen Einfluss auf die Resultate. Ein Alterseinfluss konnte festgestellt werden, wurde aber durch die Bildung von Altersgruppen berücksichtigt.

Anhand der großen Anzahl entwickelter Parameter erfolgten mittels verschiedener Verfahren umfangreiche Klassifikationen auf Basis unterschiedlicher Fragestellungen, wie die Klassifikation einzelner Farbkanäle, Trennung von Probanden und Patienten mit schwerem Glaukomschaden sowie von Probanden und Glaukompatienten ohne Gesichtsfeldverluste. Die Klassifikationsverfahren wurden auf ihre Eignung und Güte für die einzelnen Fragestellungen geprüft. Dafür erfolgte die Umsetzung verschiedener Evaluationsstrategien bzw. die Auswertung von Gütemaßen. Dazu zählten die Anwendung der Bootstrap-Methode sowie Kreuzvalidierung, die Berechnung des Konfidenzintervalls, der ROC, der AUC sowie von Sensitivität und Spezifität. Die Vergleiche der Klassifikationsmethoden zeigten keine entscheidenden Unterschiede zwischen den Methoden. Jedoch stellte sich aufgrund der grundsätzlichen Eigenschaften der einzelnen Verfahren die Verwendung der SVM als vorteilhaft heraus. Entsprechend alternativer Randbedingungen und Fragestellungen kann die Nutzung anderer Verfahren sinnvoller sein. Im Ergebnis der Arbeit konnten, in Abhängigkeit vom Klassifikator und verwendeten Merkmalssatz, gute Ergebnisse von 75 % bis zu 100 % bei der Klassifikation der Farbkanäle bzw. 52 % bis zu 100 % bei der Klassifikation verschiedener Erkrankungsstadien unter Stimulation einzelner Farbkanäle erreicht werden. Damit konnte im Rahmen dieser Arbeit eine Eignung der vorgestellten Methode zur Erkennung der Reizantwortsignale spezieller Farbverarbeitungskanäle und das Potenzial zur Erkennung von Glaukomerkrankungen bzw. zur Glaukomfrühdagnostik aufgezeigt werden.

In dieser Arbeit wurde ein Verfahren zur objektiven Untersuchung einzelner Farbkanäle des visuellen Systems sowie zur objektiven, frühzeitigen Diagnose von Glaukomerkrankungen entwickelt. Weiterhin sind auch objektive Untersuchungen des Farbsinns bzw. von Farbfehlsichtigkeiten denkbar. Besondere Vorteile bieten sich damit bei der Untersuchung von Kindern und älteren Menschen, welche mit den vorhandenen subjektiven Verfahren oft überfordert sind. Die Notwendigkeit der Mitarbeit des Patienten ist mit dem hier vorgestellten Verfahren deutlich reduziert.

Verbesserungen der Untersuchungsmethode könnten durch eine Blicknachführung der Reize bzw. durch gezielte blicknachgeführte Projektionen der Reize auf spezielle, ausgewählte Bereiche der Retina erzielt werden.

Für die Erhöhung des SNR und der damit eventuell verbundenen besseren Klassifizierbarkeit der Reizantwortsignale wäre die Nutzung weiterer Verfahren wie Adaptive Noise Cancellation, Waveletzerlegung, Independent Component Analysis, Hauptkomponentenanalyse oder Parallele

Faktoranalyse denkbar. Diese könnten auf ihr Potenzial geprüft und angewendet werden. Zudem wäre eine Entwicklung und Prüfung von Parametern basierend auf Zeit-Frequenz-Transformationsverfahren, wie z. B. Short Time Fourier Transformation oder Wigner-Ville Distribution möglich. Weiterhin könnte das Potenzial einer Parametrisierung mittels des MP-Verfahrens auf Basis von Differenzmatrizen sowie einer direkten Parametrisierung der VEP mittel Wavelet- oder Hadamardtransformation untersucht werden. Auch die Anwendung anderer Verfahren zur Klassifikation, wie beispielsweise verschiedener Bayes Klassifikatoren, neuronaler Netze oder Fuzzylogiken wäre zu prüfen.

Die gezielte Parametrisierung und Klassifikation der Unterschiede zwischen Glaukompokatienten und Patienten mit schwerem Glaukomschaden könnte, auch im Hinblick auf die verschiedenen Farbkanäle, bessere Aufschlüsse über Möglichkeiten einer differenziellen Diagnostik oder Frühdiagnostik, liefern.

Weiterhin wäre die Überprüfung der Ergebnisse an einer größeren Anzahl an Probanden und Patienten, insbesondere in verschiedenen Erkrankungsstadien, sinnvoll. Zudem sind Verlaufsstudien und die detaillierte Betrachtung des Einflusses von Begleiterkrankungen und diversen Medikamenten nötig, um die Aussagekraft der Methode zu erhöhen.

Offen blieb auch die Frage nach der funktionellen Untersuchung der selektiv gereizten Farbkanäle von Probanden und Glaukompokatienten mittels Verfahren wie der Magnetresonanztomografie oder der Magnetenzephalografie. Damit könnten bezüglich der bearbeiteten Fragestellungen anatomische und physiologische Erkenntnisse gewonnen bzw. Zusammenhänge geklärt werden, was im Rahmen dieser Arbeit nicht möglich war.

Literatur

- Agresti,A. 2002. Categorical data analysis. Wiley-Interscience. New York.
- Albrecht,J., H.Jagle, D.C.Hood, and L.T.Sharpe. 2002. "The multifocal electroretinogram (mfERG) and cone isolating stimuli: variation in L- and M-cone driven signals across the retina." J.Vis. 2:543-558.
- Aldebasi,Y.H., N.Drasdo, J.E.Morgan, and R.V.North. 2003. "Cortical OFF-potentials from the S-cone pathway reveal neural damage in early glaucoma." Vision Res. 43:221-226.
- Aldebasi,Y.H., N.Drasdo, J.E.Morgan, and R.V.North. 2004. "S-cone, L + M-cone, and pattern, electroretinograms in ocular hypertension and glaucoma." Vision Res. 44:2749-2756.
- Anton,A., J.A.Maquet, A.Mayo, J.Tapia, and J.C.Pastor. 1997. "Value of logistic discriminant analysis for interpreting initial visual field defects." Ophthalmology. 104:525-531.
- Arvind,H., S.Graham, J.Leaney, J.Grigg, I.Goldberg, F.Billson, and A.Klistorner. 2009. "Identifying Preperimetric Functional Loss in Glaucoma A Blue-on-Yellow Multifocal Visual Evoked Potentials Study." Ophthalmology. 116:1134-1141.
- Bach,M. 2001. "Electrophysiological approaches for early detection of glaucoma." Eur.J.Ophthalmol. 11 Suppl 2:S41-S49.
- Bach,M. and M.B.Hoffmann. 2008. "Update on the pattern electroretinogram in glaucoma." Optometry and Vision Science. 85:386-395.
- Bach,M., A.S.Unsoeld, H.Philippin, F.Staubach, P.Maier, H.S.Walter, T.G.Bomer, and J.Funk. 2006. "Pattern ERG as an early glaucoma indicator in ocular hypertension: A long-term, prospective study." Investigative Ophthalmology & Visual Science. 47:4881-4887.
- Backhaus,K., B.Erichson, W.Plinke, and R.Weiber. 2008. Multivariate Analysemethoden. Springer-Verlag GmbH. Berlin.
- Barbato,L., S.Rinalduzzi, M.Laurenti, S.Ruggieri, and N.Accornero. 1994. "Color Veps in Parkinsons-Disease." Electroencephalography and Clinical Neurophysiology. 92:169-172.
- Bartnik,E.A. and A.J.Blinowska. 1992. "Wavelets - New Method of Evoked-Potential Analysis." Medical & Biological Engineering & Computing. 30:125-126.
- Barton,K. 2006. "Sekundaerglaukome." In D.J.Spaltan, R.A.Hitchings, and P.A.Hunter, editors, Atlas der Klinischen Ophthalmologie. Elsevier. München. 223-258.
- Bayes,T. 1958. "An Essay Towards Solving A Problem in the Doctrine of Chances." Biometrika. 45:296-315.
- Beauchamp,K.G. 1984. Applications of Walsh and related functions with an introduction to sequency theory. Academic Press. London.
- Bellman,R.E. 1961. Adaptive Control Processes: A Guided Tour. Princeton University Press. Princeton, New Jersey.

- Bengtsson,B. 2002. "Evaluation of VEP perimetry in normal subjects and glaucoma patients." *Acta Ophthalmologica Scandinavica*. 80:620-626.
- Bessler,P., S.Klee, P.Husar, and G.Henning. 2005. "Methodology and first results of selective cone stimulation of human eye via silent substitution technique." *EMBEC 2005. IFMBE Proceedings*. Prague.
- Bessler,P., S.Klee, U.Kellner, and J.Haueisen. 2010. "Silent Substitution Stimulation of S-cone Pathway and L- and M-cone Pathway in Glaucoma." *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 51:319-326.
- Bewick,V., L.Cheek, and J.Ball. 2005. "Statistics review 14: Logistic regression." *Critical Care*. 9:112-118.
- Bishop,C.M. and M.E.Tipping. 2000. "Variational Relevance Vector Machines." In C.Boutillier and Goldszmidt M., editors, *Morgan Kaufmann*.46-53.
- Block,J.H. and D.R.Henry. 2008. "Evaluation of descriptors and classification schemes to predict cytochrome substrates in terms of chemical information." *Journal of Computer-Aided Molecular Design*. 22:385-392.
- Boon,M.Y., B.I.Henry, C.M.Suttle, and S.J.Dain. 2008. "The correlation dimension: A useful objective measure of the transient visual evoked potential?" *Journal of Vision*. 8:1-21.
- Bowd,C., K.Chan, L.M.Zangwill, M.H.Goldbaum, T.W.Lee, T.J.Sejnowski, and R.N.Weinreb. 2002. "Comparing neural networks and linear discriminant functions for glaucoma detection using confocal scanning laser ophthalmoscopy of the optic disc." *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 43:3444-3454.
- Bowd,C. and M.H.Goldbaum. 2008. "Machine learning classifiers in glaucoma." *Optometry and Vision Science*. 85:396-405.
- Bowd,C., J.C.Hao, I.M.Tavares, F.A.Medeiros, L.M.Zangwill, T.W.Lee, P.A.Sample, R.N.Weinreb, and M.H.Goldbaum. 2008. "Bayesian machine learning classifiers for combining structural and functional measurements to classify healthy and glaucomatous eyes." *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 49:945-953.
- Brigatti,L., D.Hoffman, and J.Caprioli. 1996. "Neural networks to identify glaucoma with structural and functional measurements." *American Journal of Ophthalmology*. 121:511-521.
- Brigell,M., M.Bach, C.Barber, A.Moskowitz, and J.Robson. 2003. "Guidelines for calibration of stimulus and recording parameters used in clinical electrophysiology of vision." *Doc.Ophthalmol*. 107:185-193.
- Brigell,M.G. 2001. "The Visual Evoked Potential." In G.A.Fishman, D.G.Birch, G.E.Holder, and M.G.Birgell, editors, *Electrophysilogic Testing. The Foudation of the American Academy of Ophthalmology*. San Francisco. 237-267.

- Burgansky-Eliash,Z., G.Wollstein, T.J.Chu, J.D.Ramsey, C.Glymour, R.J.Noecker, H.Ishikawa, and J.S.Schuman. 2005. "Optical coherence tomography machine learning classifiers for glaucoma detection: A preliminary study." *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 46:4147-4152.
- Campbell,F.W. and L.Maffei. 1970. "Electrophysiological Evidence for Existence of Orientation and Size Detectors in Human Visual System." *Journal of Physiology-London*. 207:635-&.
- Chan,K., T.W.Lee, P.A.Sample, M.H.Goldbaum, R.N.Weinreb, and T.J.Sejnowski. 2002. "Comparison of machine learning and traditional classifiers in glaucoma diagnosis." *IEEE Trans.Biomed.Eng.* 49:963-974.
- Chatterjee,S. and E.M.Callaway. 2003. "Parallel colour-opponent pathways to primary visual cortex." *Nature*. 426:668-671.
- Chernick,M.R. and R.H.Friis. 2003. *Introductory biostatistics for the health sciences modern applications including bootstrap*. Wiley-Interscience. Hoboken, N.J.
- Cockburn,D.M. 2000. "Diagnosis and management of open angle glaucoma: suggested guidelines for optometrists." *Clin.Exp.Optom*. 83:119-127.
- Craft,C.M., D.H.Whitmore, and A.F.Wiechmann. 1994. "Cone Arrestin Identified by Targeting Expression of A Functional Family." *Journal of Biological Chemistry*. 269:4613-4619.
- Crognale,M.A. 2002. "Development, maturation, and aging of chromatic visual pathways: VEP results." *J.Vis.* 2:438-450.
- Crognale,M.A., J.P.Kelly, A.H.Weiss, and D.Y.Teller. 1998. "Development of the spatio-chromatic visual evoked potential (VEP): a longitudinal study." *Vision Research*. 38:3283-3292.
- Crognale,M.A., E.Switkes, J.Rabin, M.E.Schneck, G.Haegerstromportnoy, and A.J.Adams. 1993. "Application of the Spatiochromatic Visual-Evoked Potential to Detection of Congenital and Acquired Color-Vision Deficiencies." *Journal of the Optical Society of America A-Optics Image Science and Vision*. 10:1818-1825.
- Curcio,C.A., K.A.Allen, K.R.Sloan, C.L.Lerea, J.B.Hurley, I.B.Klock, and A.H.Milam. 1991. "Distribution and Morphology of Human Cone Photoreceptors Stained with Anti-Blue Opsin." *Journal of Comparative Neurology*. 312:610-624.
- Curcio,C.A., K.R.Sloan, R.E.Kalina, and A.E.Hendrickson. 1990. "Human photoreceptor topography." *J.Comp Neurol*. 292:497-523.
- Dacey,D.M. 1999. "Primate retina: cell types, circuits and color opponency." *Prog.Retin.Eye Res*. 18:737-763.
- Dartnall,H.J.A., J.K.Bowmaker, and J.D.Mollon. 1983. "Human Visual Pigments - Microspectrophotometric Results from the Eyes of 7 Persons." *Proceedings of the Royal Society of London Series B-Biological Sciences*. 220:115-130.

- Davila,C.E. and M.S.Mobin. 1992. "Weighted Averaging of Evoked-Potentials." IEEE Trans.Biomed.Eng. 39:338-345.
- Dejong,L.A.M.S., C.E.J.Snepvangers, T.J.T.P.Vandenberg, and C.T.Langerhorst. 1990. "Blue-Yellow Perimetry in the Detection of Early Glaucomatous Damage." Documenta Ophthalmologica. 75:303-314.
- Delong,E.R., D.M.Delong, and D.I.Clarkepearson. 1988. "Comparing the Areas Under 2 Or More Correlated Receiver Operating Characteristic Curves - A Nonparametric Approach." Biometrics. 44:837-845.
- Demirel,S. and A.J.Vingrys. 1994. "Eye Movements During Perimetry and the Effect that Fixational Instability Has on Perimetric Outcomes." J.Glaucoma. 3:28-35.
- Dias,M., V.Vidotti, V.P.Costa, and E.S.Gomi. 2009. "High Definition Optical Coherence Tomography and Standard Automated Perimetry dataset generator for glaucoma diagnosis." In C.Boutillier and Goldszmidt M., editors, Biomedical Science & Engineering Conference, 2009. BSEC 2009. First Annual ORNL. IEEE.1-4.
- DiPietroPaolo,D., H.P.Muller, and S.N.Erne. 2005. "A novel approach for the averaging of magnetocardiographically recorded heart beats." Physics in Medicine and Biology. 50:2415-2426.
- Drance,S.M., R.Lakowski, M.Schulzer, and G.R.Douglas. 1981. "Acquired color vision changes in glaucoma. Use of 100-hue test and Pickford anomaloscope as predictors of glaucomatous field change." Arch.Ophthalmol. 99:829-831.
- Drasdo,N., Y.H.Aldebasi, Z.Chiti, K.E.Mortlock, J.E.Morgan, and R.V.North. 2001. "The S-cone PhNR and pattern ERG in primary open angle glaucoma." Investigative Ophthalmology & Visual Science. 42:1266-1272.
- Efron,B. 1979. "1977 Rietz Lecture - Bootstrap Methods - Another Look at the Jackknife." Annals of Statistics. 7:1-26.
- Emmersonhanover,R., D.E.Shearer, D.J.Creel, and R.E.Dustman. 1994. "Pattern-Reversal Evoked-Potentials - Gender Differences and Age-Related-Changes in Amplitude and Latency." Electroencephalography and Clinical Neurophysiology. 92:93-101.
- Engelhorn,T., S.Haider, G.Michelson, and A.Doerfler. 2010. "A New Semi-quantitative Approach for Analysing 3T Diffusion Tensor Imaging of Optic Fibres and Its Clinical Evaluation in Glaucoma." Academic Radiology. 17:1313-1316.
- Estevez,O. and H.Spekreijse. 1974. "A spectral compensation method for determining the flicker characteristics of the human colour mechanisms." Vision Res. 14:823-830.
- Estevez,O. and H.Spekreijse. 1982. "The "silent substitution" method in visual research." Vision Res. 22:681-691.

- European Glaucoma Society. 2008. Terminology and guidelines for glaucoma. Editrice DOGMA. Savona.
- Eysel,U. and U.Gruesser-Cornehls. 2004. "Sehen und Augenbewegungen." In R.F.Schmidt, F.Lang, and G.Thews, editors, *Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie*. Springer-Verlag GmbH. Heidelberg. 368-407.
- Fahrmeir,L. and G.Tutz. 1994. *Multivariate statistical modelling based on generalized linear models*. Springer-Verlag. New York.
- Ferdjallah,M. and R.E.Barr. 1994. "Adaptive Digital Notch Filter Design on the Unit-Circle for the Removal of Powerline Noise from Biomedical Signals." *IEEE Trans.Biomed.Eng.* 41:529-536.
- Ferreras,A., L.E.Pablo, A.B.Pajarin, J.M.Larrosa, V.Polo, and F.M.Honrubia. 2008. "Logistic regression analysis for early glaucoma diagnosis using optical coherence tomography." *Archives of Ophthalmology*. 126:465-470.
- Fink,F., K.Woerle, P.Gruber, A.M.Tomé, J.M.Górriz-Sáez, C.G.Puntonet, and E.W.Lang. 2008. "Value of logistic discriminant analysis for interpreting initial visual field defects." *Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society Conference*. Vancouver, Canada.4664-4667.
- Fiorentini,A., V.Porciatti, M.C.Morrone, and D.C.Burr. 1996. "Visual ageing: Unspecific decline of the responses to luminance and colour." *Vision Research*. 36:3557-3566.
- Foster,A. and S.Resnikoff. 2005. "The impact of Vision 2020 on global blindness." *Eye*. 19:1133-1135.
- Fukunaga,K. 1990. *Introduction to statistical pattern recognition*. Academic Press. Boston.
- Garway-Heath,D., P.Foster, and R.A.Hitchings. 2006. "Primæres Glaukom." In D.J.Spaltan, R.A.Hitchings, and P.A.Hunter, editors, *Atlas der Klinischen Ophthalmologie*. Elsevier. München. 189-222.
- Gegenfurtner,K.R. 2003. "Cortical mechanisms of colour vision." *Nat.Rev.Neurosci.* 4:563-572.
- Gegenfurtner,K.R. and D.C.Kiper. 2003. "Color vision." *Annual Review of Neuroscience*. 26:181-206.
- Gegenfurtner,K.R. and L.T.Sharpe. 1999. *Color vision from genes to preception*. Cambridge University Press. Cambridge.
- Ghofrani,S. and D.C.McLernon. 2009. "Auto-Wigner-Ville distribution via non-adaptive and adaptive signal decomposition." *Signal Processing*. 89:1540-1549.
- Goldbaum,M.H., P.A.Sample, K.L.Chan, J.Williams, T.W.Lee, E.Blumenthal, C.A.Girkin, L.M.Zangwill, C.Bowd, T.Sejnowski, and R.N.Weinreb. 2002. "Comparing machine learning classifiers for diagnosing glaucoma from standard automated Perimetry." *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 43:162-169.
- Gouras,P. and C.J.Mackay. 1990. "Electroretinographic responses of the short-wavelength-sensitive cones." *Invest Ophthalmol.Vis.Sci.* 31:1203-1209.

- Grassberger,P. and I.Procaccia. 1983a. "Characterization of Strange Attractors." *Physical Review Letters*. 50:346-349.
- Grassberger,P. and I.Procaccia. 1983b. "Measuring the Strangeness of Strange Attractors." *Physica D*. 9:189-208.
- Gratkowski,M., J.Haueisen, L.Arendt-Nielsen, A.C.Chen, and F.Zanow. 2008. "Decomposition of biomedical signals in spatial and time-frequency modes." *Methods of Information in Medicine*. 47:26-37.
- Gratkowski,M., J.Haueisen, L.Arendt-Nielsen, A.C.N.Chen, and F.Zanow. 2006. "Time-frequency filtering of MEG signals with matching pursuit." *Journal of Physiology-Paris*. 99:47-57.
- Greenstein,V.C., D.C.Hood, R.Ritch, D.Steinberger, and R.E.Carr. 1989. "S (Blue) Cone Pathway Vulnerability in Retinitis Pigmentosa, Diabetes and Glaucoma." *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 30:1732-1737.
- Gupta,N., L.C.Ang, L.N.de Tilly, L.Bidaisee, and Y.H.Yucel. 2006. "Human glaucoma and neural degeneration in intracranial optic nerve, lateral geniculate nucleus, and visual cortex." *British Journal of Ophthalmology*. 90:674-678.
- Guyon,I. and A.Elisseeff. 2003. "An Introduction to Variable and Feature Selection." *Journal of Machine Learning Research*. 3:1157-1182.
- Haykin,S.S. 2002. *Adaptive filter theory*. Prentice Hall. Upper Saddle River, N.J.
- Heckenlively,J.R. and G.B.Arden. 2006. *Principles and practice of clinical electrophysiology of vision*. MIT Press. Cambridge, Mass.
- Hendry,S.H.C. and R.C.Reid. 2000. "The koniocellular pathway in primate vision." *Annual Review of Neuroscience*. 23:127-153.
- Henson,D.B., P.H.Artes, and B.C.Chauhan. 1999. "Diffuse loss of sensitivity in early glaucoma." *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 40:3147-3151.
- Hlawatsch,F. and F.Auger. 2008. *Time-frequency analysis Concepts and Methods*. ISTE. London.
- Hoke,M., B.Ross, R.Wickesberg, and B.Lutkenhoner. 1984. "Weighted Averaging - Theory and Application to Electric-Response Audiometry." *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 57:484-489.
- Holder,G.E., M.G.Brigell, M.Hawlina, T.Meigen, Vaegan, and M.Bach. 2007. "ISCEV standard for clinical pattern electroretinography - 2007 update." *Documenta Ophthalmologica*. 114:111-116.
- Holopigian,K., V.C.Greenstein, W.Seiple, D.C.Hood, and R.Ritch. 2000. "Electrophysiologic assessment of photoreceptor function in patients with primary open-angle glaucoma." *J.Glaucoma*. 9:163-168.

- Hong,S.M., H.Ahn, S.J.Ha, H.Y.Yeom, G.J.Seong, and Y.J.Hong. 2007. "Early glaucoma detection using the Humphrey Matrix perimeter, GDx VCC, stratus OCT, and retinal nerve fiber layer photography." *Ophthalmology*. 114:210-215.
- Hood,D.C., M.Bach, M.Brigell, D.Keating, M.Kondo, J.S.Lyons, and A.M.Palmowski-Wolfe. 2008. "ISCEV guidelines for clinical multifocal electroretinography (2007 edition)." *Documenta Ophthalmologica*. 116:1-11.
- Hood,D.C., V.C.Greenstein, K.Holopigian, R.Bauer, B.Firoz, J.M.Liebmann, J.G.Odel, and R.Ritch. 2000a. "An attempt to detect glaucomatous damage to the inner retina with the multifocal ERG." *Invest Ophthalmol.Vis.Sci*. 41:1570-1579.
- Hood,D.C., A.L.Yu, X.Zhang, J.Albrecht, H.Jagle, and L.T.Sharpe. 2002. "The multifocal visual evoked potential and cone-isolating stimuli: implications for L- to M-cone ratios and normalization." *J.Vis*. 2:178-189.
- Hood,D.C., X.Zhang, C.Greenstein, S.Kangovi, J.G.Odel, J.M.Liebmann, and R.Ritch. 2000b. "An interocular comparison of the multifocal VEP: A possible technique for detecting local damage to the optic nerve." *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 41:1580-1587.
- Horn,F.K., J.B.Jonas, W.M.Budde, A.M.Junemann, C.Y.Mardin, and M.Korth. 2002. "Monitoring glaucoma progression with visual evoked potentials of the blue-sensitive pathway." *Invest Ophthalmol.Vis.Sci*. 43:1828-1834.
- Huang,M.L. and H.Y.Chen. 2005. "Development and comparison of automated classifiers for glaucoma diagnosis using stratus optical coherence tomography." *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 46:4121-4129.
- Huang,M.L., H.Y.Chen, and J.J.Huang. 2007. "Glaucoma detection using adaptive neuro-fuzzy inference system." *Expert Systems with Applications*. 32:458-468.
- Huang,M.L., H.Y.Chen, W.C.Huang, and Y.Y.Tsai. 2010. "Linear discriminant analysis and artificial neural network for glaucoma diagnosis using scanning laser polarimetry-variable cornea compensation measurements in Taiwan Chinese population." *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 248:435-441.
- Hunt,R.W.G. 1995. *Measuring colour*. Ellis Horwood. London.
- Jackson,J.E. 1991. *A user's guide to principal components*. Wiley. New York.
- Jakobsson,P. and B.Johansson. 1992. "The Effect of Spatial-Frequency and Contrast on the Latency in the Visual Evoked-Potential." *Documenta Ophthalmologica*. 79:187-194.
- Jasper,H.H. 1958. "Report of the committee on methods of clinical examination in electroencephalography." *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 10:370-375.

- John,M.S., A.Dimitrijevic, and T.W.Picton. 2001. "Weighted averaging of steady-state responses." *Clinical Neurophysiology*. 112:555-562.
- Johnson,C.A. 1994. "Selective versus nonselective losses in glaucoma." *J Glaucoma*. 3 Suppl 1:S32-S44.
- Johnson,C.A., A.J.Adams, E.J.Casson, and J.D.Brandt. 1993. "Progression of Early Glaucomatous Visual-Field Loss As Detected by Blue-On-Yellow and Standard White-On-White Automated Perimetry." *Archives of Ophthalmology*. 111:651-656.
- Kellner,U. and M.H.Foerster. 1992. "Electroretinography with Color Stimuli to Separate Cone Dystrophies." *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*. 201:102-106.
- Kelly,J.P., M.A.Crognale, and A.H.Weiss. 2003. "ERGs, cone-isolating VEPs and analytical techniques in children with cone dysfunction syndromes." *Documenta Ophthalmologica*. 106:289-304.
- Klee,S., P.Bessler, P.Husar, and G.Henning. 2005. "Investigation of spectral distribution and dynamics of stimulators for selective cone excitation." *EMBEC 2005. IFMBE Proceedings*. Prague.
- Klemm,M., J.Haueisen, and G.Ivanova. 2009. "Independent component analysis: comparison of algorithms for the investigation of surface electrical brain activity." *Medical & Biological Engineering & Computing*. 47:413-423.
- Klistorner,A., D.P.Crewther, and S.G.Crewther. 1998. "Temporal analysis of the chromatic flash VEP--separate colour and luminance contrast components." *Vision Res*. 38:3979-4000.
- Klistorner,A., S.L.Graham, A.Martins, J.R.Grigg, H.Arvind, R.S.Kumar, A.C.James, and F.A.Billson. 2007. "Multifocal blue-on-yellow visual evoked potentials in early glaucoma." *Ophthalmology*. 114:1613-1621.
- Kohavi,R. and G.H.John. 1997. "Wrappers for feature subset selection." *Artificial Intelligence*. 97:273-324.
- Korth,M., N.X.Nguyen, A.Junemann, P.Martus, and J.B.Jonas. 1994. "VEP test of the blue-sensitive pathway in glaucoma." *Invest Ophthalmol.Vis.Sci*. 35:2599-2610.
- Kruskal,J.B. 1964a. "Multidimensional-Scaling by Optimizing Goodness of Fit to A Nonmetric Hypothesis." *Psychometrika*. 29:1-27.
- Kruskal,J.B. 1964b. "Nonmetric Multidimensional-Scaling - A Numerical-Method." *Psychometrika*. 29:115-129.
- Lang,H. 1995. *Farbwiedergabe in den Medien: Fernsehen, Film, Druck*. Muster-Schmidt. Göttingen.
- Lee,B.B., P.R.Martin, and A.Valberg. 1988. "The Physiological-Basis of Heterochromatic Flicker Photometry Demonstrated in the Ganglion-Cells of the Macaque Retina." *Journal of Physiology-London*. 404:323-347.
- Lutkenhoner,B., M.Hoke, and C.Pantev. 1985. "Possibilities and Limitations of Weighted Averaging." *Biological Cybernetics*. 52:409-416.

- Machida,S., K.Tamada, T.Oikawa, D.Yokoyama, M.Kaneko, and D.Kurosaka. 2010. "Sensitivity and specificity of photopic negative response of focal electroretinogram to detect glaucomatous eyes." *British Journal of Ophthalmology*. 94:202-208.
- Maeda,H., Y.Tanaka, M.Nakamura, and M.Yamamoto. 1999. "Blue-on-yellow perimetry using an Armaly glaucoma screening program." *Ophthalmologica*. 213:71-75.
- Mallat,S.G. 1999. *A wavelet tour of signal processing*. Academic Press. San Diego.
- Mallat,S.G. and Z.F.Zhang. 1993. "Matching Pursuits with Time-Frequency Dictionaries." *IEEE Transactions on Signal Processing*. 41:3397-3415.
- Manning,C.D., P.Raghavan, and H.Schuetze. 2008. *Introduction to Information Retrieval*. Cambridge University Press. Cambridge.
- Marmor,M.F., A.B.Fulton, G.E.Holder, Y.Miyake, M.Brigell, and M.Bach. 2009. "ISCEV Standard for full-field clinical electroretinography (2008 update)." *Documenta Ophthalmologica*. 118:69-77.
- McKeefry,D.J., N.R.Parry, and I.J.Murray. 2003. "Simple reaction times in color space: the influence of chromaticity, contrast, and cone opponency." *Invest Ophthalmol.Vis.Sci*. 44:2267-2276.
- Medeiros,F.A., D.Ng, L.M.Zangwill, P.A.Sample, C.Bowd, and R.N.Weinreb. 2007. "The effects of study design and spectrum bias on the evaluation of diagnostic accuracy of confocal scanning laser ophthalmoscopy in glaucoma." *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 48:214-222.
- Mitra,S.K. 2006. *Digital signal processing a computer based approach*. McGraw-Hill Higher Education. New York, NY.
- Moddemeijer,R. 1989. "On Estimation of Entropy and Mutual Information of Continuous Distributions." *Signal Processing*. 16:233-248.
- Moghaddam,B. and A.Pentland. 1997. "Probabilistic visual learning for object representation." *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*. 19:696-710.
- Mortlock,K.E., Z.Chiti, N.Drasdo, D.R.Owens, and R.V.North. 2005. "Silent substitution S-cone electroretinogram in subjects with diabetes mellitus." *Ophthalmic and Physiological Optics*. 25:392-399.
- Muhler,R. and H.von Specht. 1999. "Sorted averaging - principle and application to auditory brainstem responses." *Scandinavian Audiology*. 28:145-149.
- Murray,I.J. and J.J.Kulikowski. 1983. "Veps and Contrast." *Vision Research*. 23:1741-1743.
- Nork,T.M., S.A.Mccormick, G.M.Chao, and J.V.Odom. 1990. "Distribution of Carbonic-Anhydrase Among Human Photoreceptors." *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 31:1451-1458.

- North,R.V., A.L.Jones, N.Drasdo, J.M.Wild, and J.E.Morgan. 2010. "Electrophysiological Evidence of Early Functional Damage in Glaucoma and Ocular Hypertension." *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 51:1216-1222.
- Odom,J.V., M.Bach, M.Brigell, G.E.Holder, D.L.McCulloch, A.P.Tormene, and Vaegan. 2009. "ISCEV standard for clinical visual evoked potentials (2009 update)." *Doc.Ophthalmol*.
- Onofrj,M., A.Thomas, D.Iacono, G.D'Andreamatteo, and C.Paci. 2001. "Age-related changes of evoked potentials." *Neurophysiologie Clinique-Clinical Neurophysiology*. 31:83-103.
- Oppenheim,A.V., R.W.Schafer, and J.R.Buck. 1999. *Discrete-time signal processing*. Upper Saddle River, N.J. ; London : Prentice Hall.
- Pearson,K. 1901. "On lines and planes of closest fit to systems of points in space." *Philosophical Magazine*. 2:559-572.
- Porciatti,V. and F.Sartucci. 1999. "Normative data for onset VEPs to red-green and blue-yellow chromatic contrast." *Clinical Neurophysiology*. 110:772-781.
- Qing,G.P., S.D.Zhang, B.Wang, and N.L.Wang. 2010. "Functional MRI Signal Changes in Primary Visual Cortex Corresponding to the Central Normal Visual Field of Patients with Primary Open-Angle Glaucoma." *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 51:4627-4634.
- Quigley,H.A. 1996. "Number of people with glaucoma worldwide." *British Journal of Ophthalmology*. 80:389-393.
- Quigley,H.A. and A.T.Broman. 2006. "The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020." *British Journal of Ophthalmology*. 90:262-267.
- Rabin,J., E.Switkes, M.Crognale, M.E.Schneck, and A.J.Adams. 1994. "Visual evoked potentials in three-dimensional color space: correlates of spatio-chromatic processing." *Vision Res*. 34:2657-2671.
- Rait,J.L. 2000. "Management of ocular hypertension and primary open angle glaucoma." *Clin.Exp.Optom*. 83:136-144.
- Raz,D., M.W.Seeliger, A.B.Geva, C.L.Percicot, G.N.Lambrou, and R.Ofri. 2002. "The effect of contrast and luminance on mfERG responses in a monkey model of glaucoma." *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 43:2027-2035.
- Resnikoff,S., D.Pascolini, D.Etya'ale, I.Kocur, R.Pararajasegaram, G.P.Pokharel, and S.P.Mariotti. 2004. "Global data on visual impairment in the year 2002." *Bulletin of the World Health Organization*. 82:844-851.
- Riedel,H., M.Granzow, and B.Kollmeier. 2001. "Single-sweep-based methods to improve the quality of auditory brain stem responses Part II: Averaging methods." *Z Audiol*. 40:62-85.
- Robson,A.G. and J.J.Kulikowski. 1998. "Objective specification of tritanopic confusion lines using visual evoked potentials." *Vision Research*. 38:3499-3503.

- Rodarte,C., D.C.Hood, E.B.Yang, T.Grippio, V.C.Greenstein, J.M.Liebmann, and R.Ritch. 2006. "The effects of glaucoma on the latency of the multifocal visual evoked potential." *British Journal of Ophthalmology*. 90:1132-1136.
- Rosenblatt,F. 1958. "The Perceptron - A Probabilistic Model for Information-Storage and Organization in the Brain." *Psychological Review*. 65:386-408.
- Rosso,O.A., S.Blanco, J.Yordanova, V.Kolev, A.Figliola, M.Schurmann, and E.Basar. 2001. "Wavelet entropy: a new tool for analysis of short duration brain electrical signals." *Journal of Neuroscience Methods*. 105:65-75.
- Rushton,W.A.H. and G.H.Henry. 1968. "Bleaching and Regeneration of Cone Pigments in Man." *Vision Research*. 8:617-631.
- Sample,P.A., R.N.Weinreb, and R.M.Boynton. 1986. "Acquired Dyschromatopsia in Glaucoma." *Survey of Ophthalmology*. 31:54-64.
- Sanei,S. and J.A.Chambers. 2007. *EEG Signal Processing*. John Wiley & Sons Inc. New York.
- Sartucci,F., L.Murri, C.Orsini, and V.Porciatti. 2001. "Equiluminant red-green and blue-yellow VEPs in multiple sclerosis." *Journal of Clinical Neurophysiology*. 18:583-591.
- Sawusch,M., J.Pokorny, and V.C.Smith. 1987. "Clinical Electroretinography for Short Wavelength Sensitive Cones." *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 28:966-974.
- Schmeisser,E.T. and T.J.Smith. 1992. "Flicker Visual Evoked-Potential Differentiation of Glaucoma." *Optometry and Vision Science*. 69:458-462.
- Shawkat,F.S. and A.Kriss. 1997. "Interocular interaction assessed by VEPs to pattern-onset, -reversal, and -offset in normally sighted and amblyopic subjects." *Evoked Potentials-Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 104:74-81.
- Shepard,R.N. 1962a. "The Analysis of Proximities - Multidimensional-Scaling with An Unknown Distance Function .1." *Psychometrika*. 27:125-140.
- Shepard,R.N. 1962b. "The Analysis of Proximities - Multidimensional-Scaling with An Unknown Distance Function .2." *Psychometrika*. 27:219-246.
- Simunovic,M.P., A.Cullerne, A.Colley, and T.D.Wilson. 2004. "How well does color perimetry isolate responses from individual cone mechanisms?" *J.Glaucoma*. 13:22-27.
- Smola,A.J. and B.Scholkopf. 2004. "A tutorial on support vector regression." *Statistics and Computing*. 14:199-222.
- Spalton,D., G.Holder, and S.Morley. 2006a. "Untersuchungen des Auges." In D.J.Spалton, R.A.Hitchings, and P.A.Hunter, editors, *Atlas der Klinischen Ophthalmologie*. Elsevier. München. 1-36.

- Spalton,D., J.Marshall, and V.Chong. 2006b. "Normale Netzhaut, retinale Bildgebung und Befundungsinterpretation." In D.J.Spalton, R.A.Hitchings, and P.A.Hunter, editors, *Atlas der Klinischen Ophthalmologie*. Elsevier. München. 399-438.
- Sporckmann,G. Signalerfassung, Signalverarbeitung und Mustererkennung bei visuell evozierten Potentialen zur verbesserten objektiven Diagnostik der menschlichen Sehleistung. 1996. Aachen, Disseratation, Shaker Verlag, RWTH Aachen.
- Stockman,A. and L.T.Sharpe. 1999. "Cone spectral sensitivities and color matching." In K.R.Gegenfurtner and L.T.Sharpe, editors, *Color Vision*. Cambridge University Press. Cambridge. 52-87.
- Stockman,A. and L.T.Sharpe. 2000. "The spectral sensitivities of the middle- and long-wavelength-sensitive cones derived from measurements in observers of known genotype." *Vision Research*. 40:1711-1737.
- Stockman,A. and L.T.Sharpe. 2006. "Into the twilight zone: the complexities of mesopic vision and luminous efficiency." *Ophthalmic and Physiological Optics*. 26:225-239.
- Sumner,P., E.J.Anderson, R.Sylvester, J.D.Haynes, and G.Rees. 2008. "Combined orientation and colour information in human V1 for both L-M and S-cone chromatic axes." *Neuroimage*. 39:814-824.
- Swanson,W.H., D.G.Birch, and J.L.Anderson. 1993. "S-Cone Function in Patients with Retinitis-Pigmentosa." *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 34:3045-3055.
- Switkes,E. and M.A.Crognale. 1999. "Comparison of color and luminance contrast: apples versus oranges?" *Vision Research*. 39:1823-1831.
- Szmajda,B.A., U.Grunert, and P.R.Martin. 2008. "Retinal ganglion cell inputs to the koniocellular pathway." *Journal of Comparative Neurology*. 510:251-268.
- Tailby,C., B.A.Szmajda, P.Buzas, B.B.Lee, and P.R.Martin. 2008. "Transmission of blue (S) cone signals through the primate lateral geniculate nucleus." *Journal of Physiology-London*. 586:5947-5967.
- Tannock,R., T.Banaschewski, and D.Gold. 2006. "Color naming deficits and attention-deficit/hyperactivity disorder: a retinal dopaminergic hypothesis." *Behav.Brain Funct*. 2:4.
- Thylefors,B. and A.D.Negrel. 1994. "The Global Impact of Glaucoma." *Bulletin of the World Health Organization*. 72:323-326.
- Tipping,M.E. 2001. "Sparse Bayesian learning and the relevance vector machine." *Journal of Machine Learning Research*. 1:211-244.
- Tobimatsu,S. and G.G.Celesia. 2006. "Studies of human visual pathophysiology with visual evoked potentials." *Clinical Neurophysiology*. 117:1414-1433.

- Urbach,D., M.Gur, H.Pratt, and R.Peled. 1986. "Time Domain Analysis of Veps - Detection of Wave-Form Abnormalities in Multiple-Sclerosis." *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 27:1379-1384.
- Vermeer,K.A., N.J.Reus, F.M.Vos, H.G.Lemil, and A.M.Vossepoel. 2007. "Spilt bundle detection in polarimetric images of the human retinal nerve fiber layer." *Methods of Information in Medicine*. 46:425-431.
- Vingrys,A.J. and S.Demirel. 1998. "False-response monitoring during automated perimetry." *Optometry and Vision Science*. 75:513-517.
- Vistamehr,S., H.N.Shelsta, P.C.Palmisano, G.Filardo, K.Bashford, K.Chaudhri, S.H.Forster, G.Shafranov, and M.B.Shields. 2006. "Glaucoma screening in a high-risk population." *Journal of Glaucoma*. 15:534-540.
- Wakili,N., F.K.Horn, A.G.Junemann, N.X.Nguyen, Y.Mardin, M.Korth, and J.Kremers. 2008. "The photopic negative response of the blue-on-yellow flash-electroretinogram in glaucomas and normal subjects." *Documenta Ophthalmologica*. 117:147-154.
- Webb,A.R. 2002. *Statistical pattern recognition*. Wiley. West Sussex, England.
- Weber,A.J., H.Chen, W.C.Hubbard, and P.L.Kaufman. 2000. "Experimental glaucoma and cell size, density, and number in the primate lateral geniculate nucleus." *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 41:1370-1379.
- Widrow,B., J.R.Glover, J.M.Mccool, J.Kaunitz, C.S.Williams, R.H.Hearn, J.R.Zeidler, E.Dong, and R.C.Goodlin. 1975. "Adaptive Noise Cancelling - Principles and Applications." *Proceedings of the IEEE*. 63:1692-1716.
- Willemssen,J.R., A.C.Linnenbank, M.Potse, and C.A.Grimbergen. 1999. "Signal averaging of non-stationary noise." In S.M.Blanchard, editor, *Proceedings of the First Joint BMES/EMBS Conference serving humanity, advancing technology*. Institute of Electrical and Electronics Engineers. Piscataway, N.J.1032.
- Wroblewski,D., B.A.Francis, V.Chopra, A.S.Kawji, P.Quiros, L.Dustin, and R.K.Massengill. 2009. "Glaucoma detection and evaluation through pattern recognition in standard automated perimetry data." *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 247:1517-1530.
- Yamamoto,S., M.Kamiyama, K.Nitta, T.Yamada, and S.Hayasaka. 1996. "Selective reduction of the S cone electroretinogram in diabetes." *British Journal of Ophthalmology*. 80:973-975.
- Yucel,Y.H., Q.Zhang, R.N.Weinreb, P.L.Kaufman, and N.Gupta. 2001. "Atrophy of relay neurons in magno- and parvocellular layers in the lateral geniculate nucleus in experimental glaucoma." *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 42:3216-3222.

- Yucel,Y.H., Q.A.Zhang, R.N.Weinreb, P.L.Kaufman, and N.Gupta. 2003. "Effects of retinal ganglion cell loss on magno-, parvo-, koniocellular pathways in the lateral geniculate nucleus and visual cortex in glaucoma." *Progress in Retinal and Eye Research*. 22:465-481.
- Zadeh,L.A. 1973. "Outline of A New Approach to Analysis of Complex Systems and Decision Processes." *IEEE Transactions on Systems Man and Cybernetics*. SMC3:28-44.
- Zahlmann,G., M.Scherf, A.Wegner, M.Obermaier, and M.Mertz. 2000. "Situation assessment of glaucoma using a hybrid fuzzy neural network - A differential diagnostic-decision support system to aid in early detection in primary-care environments." *IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine*. 19:84-91.
- Zeki,S. 1993. *A Vision of the Brain*. Wiley-Blackwell. Oxford.
- Zhang,R., G.McAllister, B.Scotney, S.McClean, and G.Houston. 2006. "Combining wavelet analysis and Bayesian networks for the classification of auditory brainstem response." *IEEE Transactions on Information Technology in Biomedicine*. 10:458-467.
- Zhang,W., L.Wang, Y.L.Gao, J.H.Chen, and X.L.Shi. 2007. "Noise reduction in Doppler ultrasound signals using an adaptive decomposition algorithm." *Medical Engineering & Physics*. 29:699-707.

Ehrenwörtliche Erklärung

Ich versichere, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet.

Bei der Auswahl und Auswertung folgenden Materials haben mir die nachstehend aufgeführten Personen in der jeweils beschriebenen Weise unentgeltlich geholfen:

1. Sascha Klee In gemeinsamen Arbeiten wurde die Stimulationsmethodik entwickelt und validiert sowie die Charakterisierung und Bewertung der technischen Eigenschaften der Stimulatoren vorgenommen.
2. Mario Witter Die inhaltlich betreute Diplomarbeit beinhaltet die Bestimmung der statistisch signifikanten Abtastpunkte zur Parametrisierung der Reizantwortsignale. Weiterhin sind in dieser Arbeit grundlegende Teile des Konzepts zur Systemevaluierung entstanden.

Weitere Personen waren an der inhaltlich-materiellen Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich hierfür nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberater oder anderer Personen) in Anspruch genommen. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalte der vorgelegten Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer Prüfungsbehörde vorgelegt.

Ich bin darauf hingewiesen worden, dass die Unrichtigkeit der vorstehenden Erklärung als Täuschungsversuch angesehen wird und den erfolglosen Abbruch des Promotionsverfahrens zu Folge hat.

Ilmenau, 06.01.2011

Ort, Datum

Unterschrift (Patrick Beßler)

Thesen zur Dissertation

- Entsprechend der großen Bedeutung des Sehsinns für den Menschen gilt es Störungen und Erkrankungen des visuellen Systems möglichst frühzeitig zu erkennen und zu therapieren.
- Das Glaukom zählt, aufgrund des symptom- und beschwerdefreien Verlaufs der am zahlreichsten auftretenden Formen in den frühen Stadien, zu den häufigsten Erblindungsursachen weltweit.
- Bisherige Standarddiagnoseverfahren erkennen nur einen Teil der Glaukomerkrankungen, sind subjektive Verfahren, sind als alleinige Untersuchungsmethode inadäquat, besitzen nur eine begrenzte Sensitivität in frühen Stadien oder es müssen bereits starke retinale Schädigungen vorliegen, um Defizite in der visuellen Funktion diagnostizieren zu können.
- Mittels farbkanalselektiver Reizung kann eine objektive, kumulative Untersuchung der visuellen Pfade von der Retina bis zum visuellen Kortex erfolgen. Eine Diagnose verschiedener Farbkanäle speziell zur Erkennung und Klassifikation von Glaukomerkrankungen sowie anderer farbsehsinn-assoziiierter Erkrankungen anhand von kortikalen Reizantwortsignalen ist möglich.
- Die modellbasierte, selektive Farbkanalstimulation auf Basis des SST-Prinzips in Verbindung mit einer umfangreichen Analyse und Parametrisierung der VEP sowie Klassifikation der Reizantwortsignale mittels verschiedener Verfahren ermöglicht eine objektive diagnostische Prüfung.
- Mit den verwendeten und angepassten Vorverarbeitungsalgorithmen kann die für eine Analyse visuell evozierter Potenziale notwendige Erhöhung des SNR erfolgen.
- Die entwickelten und bewerteten Parameter bilden die Basis für eine umfassende Beschreibung der VEP und ermöglichen so die Charakterisierung, Analyse und Klassifikation dieser.
- Keine der verwendeten Klassifikationsverfahren bietet einen entscheidenden Vorteil in der Klassifikationsqualität einzelner Farbkanäle oder Glaukompatienten und Probanden. Aufgrund der prinzipbedingten Eigenschaften der Verfahren ist die SVM zu bevorzugen.
- Eigenschaften der einzelnen Farbkanäle können charakterisiert und Unterschiede objektiv nachgewiesen werden. Eine Klassifikation der farbkanalselektiven Reizantwortsignale sowie eine diagnostischen Nutzung dieser ist möglich.
- Mit den in der Arbeit entwickelten Verfahren kann eine gute Klassifikation und Diagnose von Glaukompatienten mit und ohne absolute Skotome durchgeführt werden.
- Zur Evaluation der Ergebnisse der Arbeit sind die Überprüfung an einer größeren Anzahl an Probanden und Patienten in verschiedenen Erkrankungsstadien sowie Verlaufsstudien mit detaillierter Betrachtung des Einflusses von Begleiterkrankungen und Medikamenten nötig.

Ilmenau, 06.01.2011